

急性腎障害（AKI）における炎症の新しいメカニズムを解明

東京大学医学部附属病院の前川洋医師、東京大学大学院医学系研究科の稲城玲子特任教授らは、急性腎障害（acute kidney injury : AKI）におけるミトコンドリアの機能異常とそれに引き続く炎症誘導のメカニズムを解明しました。

この成果は、これまでわかっていた AKI における尿細管のミトコンドリア障害と炎症反応の誘導という二つの現象がミトコンドリア DNA による自然免疫機構の活性化というメカニズムを介して起こることを示したという点で画期的です。さらに、このメカニズムのターゲット分子である stimulator of interferon genes (STING) というタンパク質を遺伝学及び薬理的に抑制することで AKI を改善できることをマウスを用いた実験でも示しています。

AKI は入院患者で高い罹患率を有し、重症例では透析が必要となり死亡率を上昇させることから、本研究成果が新しい AKI 治療法の開発、ひいては AKI 患者の予後改善に寄与することが期待されます。

<研究の背景>

急性腎障害（acute kidney injury : AKI）は、さまざまな原因で急速に腎機能が悪化する病気です。AKI では尿が作られなくなり、本来は尿から排泄されるさまざまな物質が体内に貯留することで、心不全や電解質異常といった尿毒症症状が起こります。重症例では透析治療が必要になります。さらに入院患者の多くが罹患しており、死亡率上昇に関連し、腎機能が改善した後も将来的に腎機能が不可逆的に低下した慢性腎臓病や腎臓が完全に廃絶する末期腎不全に進展する可能性が高まることも知られています。

腎臓は複数の種類の細胞が三次元構造をとっている複雑な臓器です。AKI では腎臓を構成する細胞の一種である近位尿細管細胞のミトコンドリア障害と炎症反応が誘導されることが以前から知られていました。加えて細胞質内の DNA を認識し自然免疫反応を引き起こす cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) - stimulator of interferon genes (STING) 経路が近年発見され注目を集めていました。そこで研究者らは、AKI における近位尿細管細胞のミトコンドリア障害および炎症誘導と cGAS-STING 経路の関わりについて検討しました。

<研究内容>

本研究はマウスに抗がん剤の一種であるシスプラチンを投与する AKI モデルを用いました。シスプラチンを投与したマウスでは AKI が生じ、腎臓内での cGAS-STING 経路の

活性化や炎症性サイトカインという分子の発現が上昇していることがわかりました。なお、AKI に罹患した患者の腎組織標本を用いた検討でも cGAS-STING 経路の活性化が示唆される結果が得られました。

次に STING の発現を抑制した STING ノックアウトマウスでは、シスプラチンによる腎機能障害、炎症反応が改善しており、STING の阻害薬においても同様の結果が認められました。近位尿細管細胞にシスプラチンを添加しフラックスアナライザーおよびフローサイトメトリーを用いて検討したところ、ミトコンドリア機能障害、ミトコンドリア外膜の電位低下が認められました。

より詳しい検討を行ったところ、シスプラチンを添加した近位尿細管細胞ではミトコンドリア DNA が細胞質に漏出し、cGAS-STING 経路を活性化し、炎症が誘導されていることがわかりました。加えてこのミトコンドリア DNA はミトコンドリア外膜上のアポトーシス（細胞死の一種）に関する分子として知られる BAX が流出路となり漏出していると考えられました（図 1）。

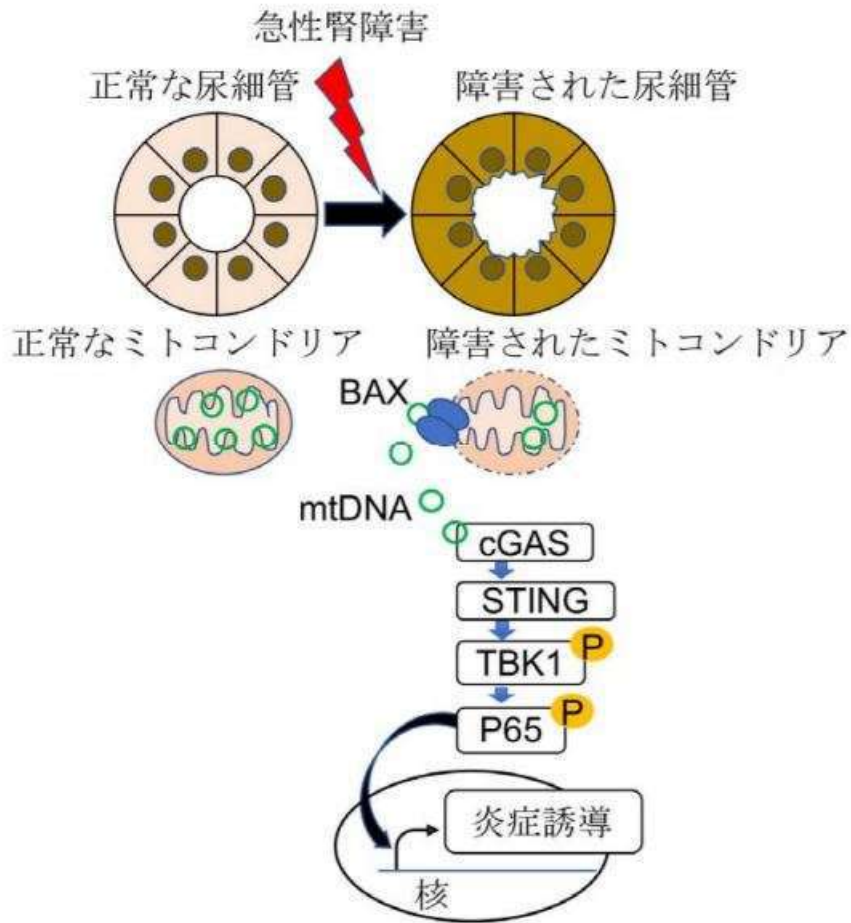


図 1 急性腎障害では尿細管細胞のミトコンドリア障害と BAX を介したミトコンドリア DNA (mtDNA) の漏出が起き、cGAS-STING 経路を介した炎症反応が引き起こされる。

論文タイトル: Mitochondrial damage causes inflammation via cGAS-STING signaling in acute kidney injury.

雑誌名: 「Cell Reports」 (オンライン版: 10 月 29 日)

DOI 番号: 10.1016/j.celrep.2019.09.050

日文新聞发布全文

https://www.h.u-tokyo.ac.jp/participants/research/saishinkenkyu/_icsFiles/afieldfile/2019/10/30/release_20191030.pdf

文: JST 客观日本编辑部翻译整理