

解禁日時:平成 29 年 4 月 20 日(木)午後 6 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 29 年 4 月 19 日

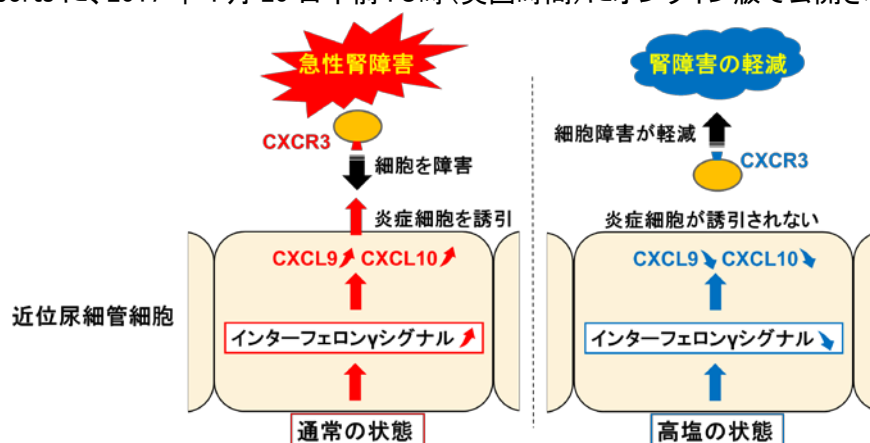
国立大学法人 東京医科歯科大学

塩分負荷が腎臓の近位尿細管細胞のインターフェロン γ 誘導性の免疫応答を抑制する — 塩分濃度による新しい免疫修飾機構の発見 —

【ポイント】

- 近年、塩分負荷による生体内の塩分濃度の上昇が、様々な組織の免疫応答を修飾することが明らかになりつつあります。近位尿細管障害の一部には塩分負荷により予防や改善ができる病態があることが知られていましたが、その詳細なメカニズムは不明でした。
- 本研究で、近位尿細管障害における急性期の病態形成に関わるインターフェロン γ (IFN γ) 誘導性の免疫応答が塩分負荷によって抑制されることがわかりました。
- これは塩分負荷による新しい免疫修飾機構の発見であると同時に、塩分負荷が一部の腎疾患の予防に有効なメカニズムの一端を解き明かすものであり、新たな治療応用にもつながる発見です。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野の内田信一教授と蘇原映誠准教授、新井洋平大学院生らの研究グループは、塩分負荷が腎臓の近位尿細管細胞におけるインターフェロン γ (IFN γ) 誘導性の免疫応答を抑制するメカニズムを解明しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、公益法人ソルトサイエンス研究財団、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人万有生命科学振興国際交流財団、公益財団法人車両競技公益記念財団の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports に、2017 年 4 月 20 日午前 10 時(英国時間)にオンライン版で公開されます。



(図) 塩分負荷が急性腎障害の予防に有効なメカニズム

【研究の背景】

免疫とは、細菌やウイルスなどの病原体を体から排除したり、体内で発生したがん細胞や障害を受けて傷ついた異常な細胞などを見分けて修復する生体の防御機構です。しかしこの生体に不可欠のシステムも過剰に働くと逆に体を傷つけてしまうことがあるため、そのコントロールは重要な課題となっています。腎臓においても過剰な免疫反応は腎障害を助長するため、様々な腎疾患における免疫応答の解明とその制御法については、現在盛んに研究が進められています。

この免疫機構へ大きく影響を与える物質として、私たちの身近に存在する「塩」が近年注目され、塩分濃度が免疫に与える影響やメカニズムが明らかになりつつあります。特に腎臓は、体内に取り込まれた塩分の主要な排泄経路であり、大きな塩分濃度の変化に曝される臓器です。慢性的な塩分の過剰摂取により増悪する腎疾患がある反面、近位尿細管障害を主体とする急性腎障害の一部に対しては、短期的な塩分負荷が病態の軽減あるいは予防効果をもたらすことも広く示されており、臨床の現場でも実際に使用されています。そこで研究グループは、塩分負荷により近位尿細管細胞が高い塩分濃度に曝されることで、抑制される免疫機構もあるのではないかと考えました。

【研究成果の概要】

まず研究グループは、塩分を過剰に摂取させたマウスの腎臓における遺伝子発現プロファイルを解析し、塩分負荷で抑制されるサイトカインを調べました。その結果、炎症細胞を誘引する作用を持ったケモカインの一種である CXCL9、CXCL10 と、これらに炎症細胞が反応するために必要なケモカイン受容体である CXCR3 が塩分の過剰摂取で抑制されていることを発見しました。これらは炎症性サイトカインの一つである IFN γ によって誘導されるケモカインとして知られており、塩分負荷によって IFN γ 誘導性の免疫応答が腎臓で抑制されているものと考えられました。実際にマウスに IFN γ を投与して腎臓の免疫応答を検証すると、塩分を過剰に摂取させたマウスでは、近位尿細管において CXCL9 などの発現が抑制されることが確認されました。興味深いことに、ヒト近位尿細管細胞株である HK2 細胞を用いて、培養液中の塩分濃度の上昇がこれらの IFN γ 誘導性のケモカインの発現を直接的に抑制することを示しました。さらに、塩分濃度の上昇が近位尿細管細胞の膜表面上における IFN γ 受容体の発現減少をもたらすことにより、下流の JAK1/STAT1 シグナルが抑制され、この「塩分負荷による免疫抑制機構」が起きることを発見しました。

【研究成果の意義】

本研究は塩分負荷による新しい免疫修飾機構の発見であると同時に、本研究で塩分負荷により抑制されたケモカインやシグナルは近位尿細管障害における急性期の病態形成に関わることが知られていることから、塩分負荷が一部の急性腎障害の病態軽減あるいは予防に有効であるメカニズムの一端を解き明かすものでもあります。塩分負荷が免疫機構を制御する病態とそのメカニズムのさらなる解明は、私たちが摂取する塩分を上手にコントロールすることが治療に応用できる可能性をもたらすとともに、急性腎障害などの新しい治療ターゲットの発見につながると考えられます。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
腎臓内科学分野 蘇原 映誠(ソハラ エイセイ)
内田 信一(ウチダ シンイチ)

TEL:03-5803-5214 FAX:03-5803-5215

E-mail: esohara.kid@tmd.ac.jp

E-mail: suchida.kid@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp