



『傷害尿細管から分泌された CCN1 が線維芽細胞を傷害部位に集め、 腎臓病を悪化させる』

—線維化に関与する線維芽細胞を動員させる CCN1 に注目した治療の検討—

本研究成果のポイント

- 傷害を受けた尿細管から分泌される因子が、線維芽細胞を傷害部位に集めることを確認しました。
- その因子は、傷害早期に尿細管から分泌される CCN1 であることを同定しました。
- CCN1 は、腎傷害が重度であると、腎臓の線維化を促進することが示唆されました。
- CCN1 の阻害は、急性腎障害から慢性腎臓病への移行を防ぐ治療候補と考えられ、今回その機序の一端を解明したことで、今後の治療薬へ繋がることが期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 助教 草場哲郎、同 研修員 中田 智大 の研究グループは、傷害を受けた尿細管から分泌される液性因子として、Cellular Communication Network Factor1 (以下「CCN1^{※1}」という。)を同定しました。CCN1 は、腎傷害が重度であると、腎臓の線維化を促進することが示唆され、CCN1 を阻害することは、急性腎障害から慢性腎臓病への移行を防ぐ治療候補と考えられました。本研究に関する論文が令和7年3月6日(木)に科学雑誌『iScience』誌に掲載されましたのでお知らせします。

全世界で慢性腎臓病の患者さんは増加しています。慢性腎臓病が進行すると、最終的に腎代替療法(血液透析や腹膜透析、腎移植)が必要となります。慢性腎臓病を悪化させる因子として、脱水や薬剤による一過性の急激な腎臓への傷害(急性腎傷害:AKI)の関与が近年注目されています。急性腎傷害の後には腎組織は修復されるため腎機能は通常回復しますが、その修復が不十分であると、腎臓の組織は線維化と呼ばれる変化が引き起こされ、慢性的な機能障害(慢性腎臓病:CKD)に移行することが示されています。また腎臓の線維化に大きく関与する細胞が線維芽細胞であるということが知られています。

腎傷害が起きた際に、線維芽細胞は傷害された部位に集まってきましたが、そのメカニズムの解明は不十分でした。本研究では、尿細管^{※2}が傷害を受けた直後から CCN1 という分子を分泌し、線維芽細胞を傷害部位に集めていることを明らかにしました。傷害尿細管の周囲に集まった線維芽細胞は、傷害の程度が重度であった場合にはその場にとどまるため、結果として組織の線維化が促進されることが示されました。今後は CCN1 を標的とした線維化・慢性腎臓病の悪化を抑制する治療法として活用されることが期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 iScience 発表媒体 ■ オンライン速報版 雑誌の発行元国 米国 オンライン閲覧 可 https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042%2825%2900437-7 掲載日：2025 年 3 月 6 日
論文情報	論文タイトル Injured tubular epithelia-derived CCN1 promotes the mobilization of fibroblasts towards injury sites after kidney injury [日本語：傷害を受けた尿細管上皮由来の CCN1 は、腎傷害後の傷害部位への線維芽細胞の動員を促進する] 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 草場哲郎 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 中田智大 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 奥野-尾関奈津子 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 中村匡志 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 澤井慎二 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 梅原皆斗 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 山内-沢田紘子 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 南田 敦 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 砂原康人 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 的場弥生 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 中村 格 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 仲井邦浩 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 山下紀行 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 桐田雄平 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 玉垣圭一 ワシントン大学セントルイス校 腎臓病学 Benjamin D Humphreys 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 的場聖明
研究情報	研究課題名 傷害尿細管由来の液性因子の線維芽細胞への影響の検討 代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 草場哲郎 共同研究者 共同著者と同様

【研究の背景】

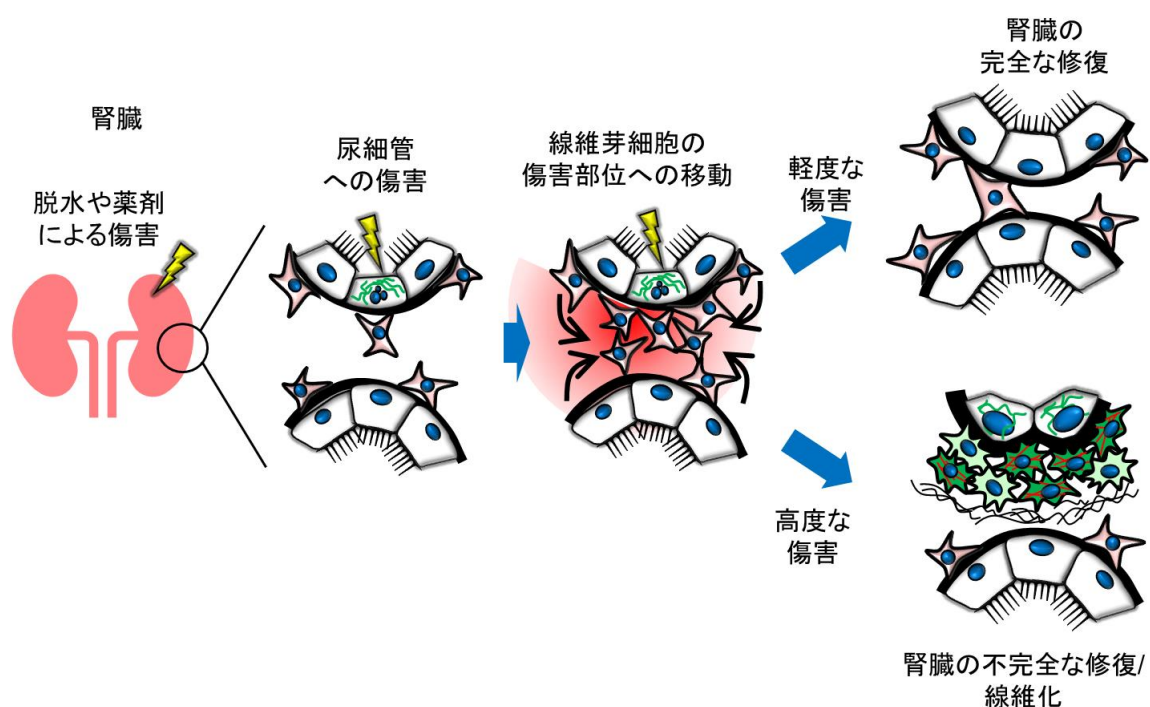
慢性腎臓病(chronic kidney disease: 以下、「CKD」という。)は国民の8人に1人が呈する国民病です。CKD が進展し、末期腎不全状態に陥ると、血液透析を代表とする腎代替療法が必要となります。維持透析は患者さんに対する負担だけでなく、それに費やされる医療費という観点からも、社会的に大きな問題となっています。

CKD に共通する腎臓の組織像は、尿細管と糸球体からなる正常なネフロンが喪失し、線維化した組織に置き換わっており、結果として腎機能が低下しています。維持透析に至る原因腎疾患は、糖尿病に伴う腎障害（糖尿病性腎症）と動脈硬化や加齢に伴う腎障害（良性腎硬化症）が多くを占めますが、CKD の加速因子として脱水や薬剤などによる急性腎傷害(acute kidney injury:AKI)を繰り返すことの関与が近年注目されています。AKI はその原因が除去された場合には、可逆的な変化であると考えられていましたが、傷害が強く組織修復が不十分である場合、尿細管が萎縮し、組織の線維化が引き起こされ、CKD への移行、既存のCKD の進展を加速させることが明らかとなってきました。

その線維化に大きく関与する細胞が、腎臓の間質に存在する線維芽細胞であるということが知られています。腎傷害が起きると、線維芽細胞は活性化しコラーゲンなどを分泌しますが、結果として組織は線維化し硬くなり、その機能を失います。一方で、線維芽細胞の活性化は傷害を治癒させる重要な過程でもあり、生体にとって必要な反応でもありと考えられています。

腎傷害が起きた直後に、周囲に傷害が生じたことを知らせ、線維芽細胞をその周囲に呼び寄せるメカニズムについてはこれまで明らかになっていませんでした。このメカニズムを解明することで、腎組織の線維化およびCKD の進行を抑制することに繋がると我々は考え、研究を行いました。「傷害尿細管から分泌される何らかのシグナルが、線維芽細胞を傷害部位に導く」という仮説を立て、ラットの腎尿細管上皮細胞と腎線維芽細胞を用いた細胞実験および様々な腎障害モデルマウスを用いた動物実験を行い、その解明を試みました。

急性腎傷害後には線維芽細胞が傷害部位に移動し、傷害が高度な際には腎組織は線維化し、腎不全が進行する



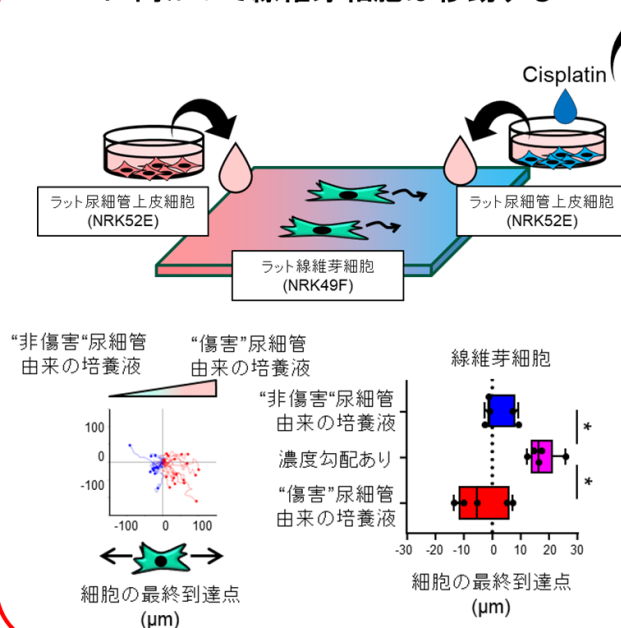
【研究の内容】

- 1) 傷害を受けた尿細管上皮細胞から分泌される因子が線維芽細胞の移動を促すことを明らかにし、遺伝子発現の解析によりその候補として「CCN1」を同定しました。

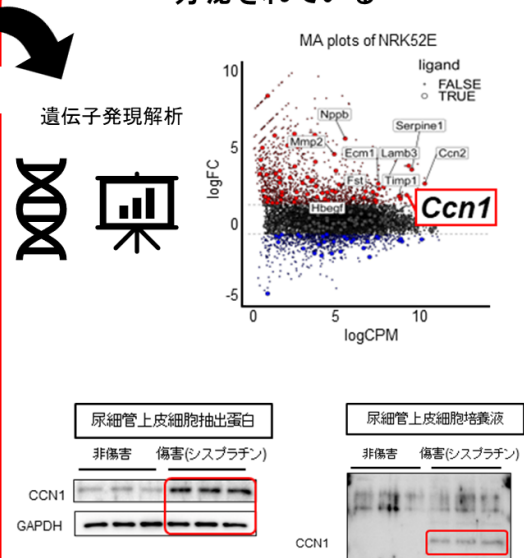
ラットの腎尿細管上皮細胞（以下「NRK52E」という。）と腎線維芽細胞（以下「NRK49F」という。）を用いて、傷害尿細管から分泌される液性因子が、線維芽細胞を遊走させるという仮説を立て、実験を行いました。抗がん剤であるシスプラチンをNRK52Eに投与し、分泌された液性因子を含む培養液を採取しました。その培養液をNRK49Fに加えると、同細胞は傷害された尿細管から採取した培養上清に向かって移動しました。次に、その尿細管から分泌された因子の中で、どの因子が線維芽細胞の移動を促進させているのかを特定するために遺伝子解析を行ったところ、傷害された尿細管上皮細胞からは CCN1 という分子の遺伝子発現が上昇していることが明らかになりました。実際に、傷害された尿細管上皮細胞、およびその培養液中には CCN1 が豊富に含まれていることが明らかとなりました。

傷害を加えた尿細管上皮細胞から 線維芽細胞を呼び寄せる因子(CCN1)が分泌される

傷害尿細管上皮由来の培養上清
に向かって線維芽細胞は移動する



傷害尿細管上皮からCCN1が
分泌されている

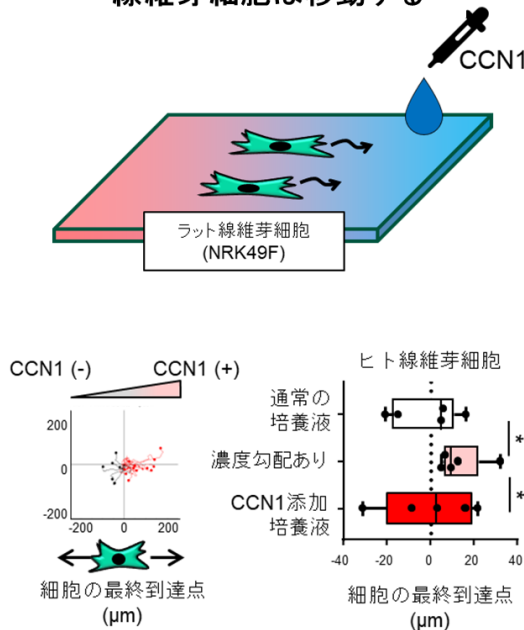


- 2) 傷害を受けた尿細管上皮細胞から分泌される因子「CCN1」が線維芽細胞の移動を促進することを明らかにしました。

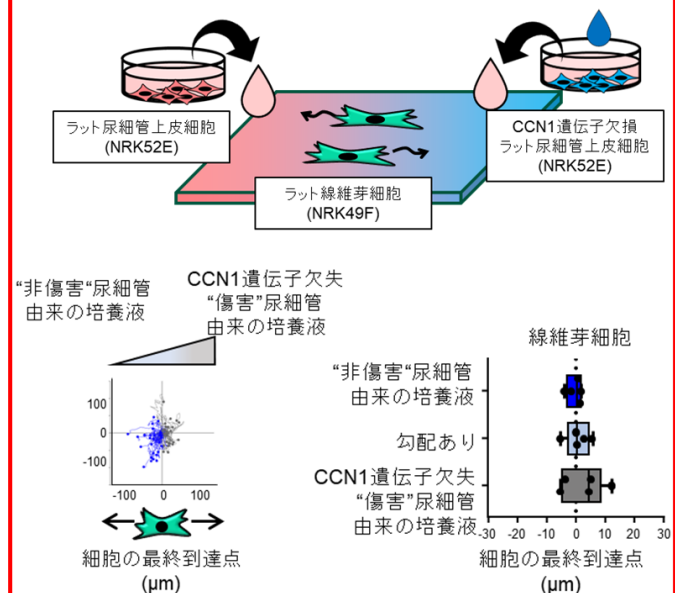
遺伝子発現解析を元に同定した CCN1 が、実際に線維芽細胞の移動の方向性を決定する因子であるかを検証しました。CCN1 を細胞培養液に添加すると、線維芽細胞は活発に CCN1 濃度の高い方に向かって移動することを確認しました。更に尿細管上皮細胞の CCN1 遺伝子を欠失させると、傷害をされても CCN1 を分泌できず、採取した培養液を線維芽細胞に加えても細胞の移動は亢進しませんでした。

CCN1の濃度勾配にしたがって線維芽細胞は移動する

CCN1濃度が高い方に
線維芽細胞は移動する



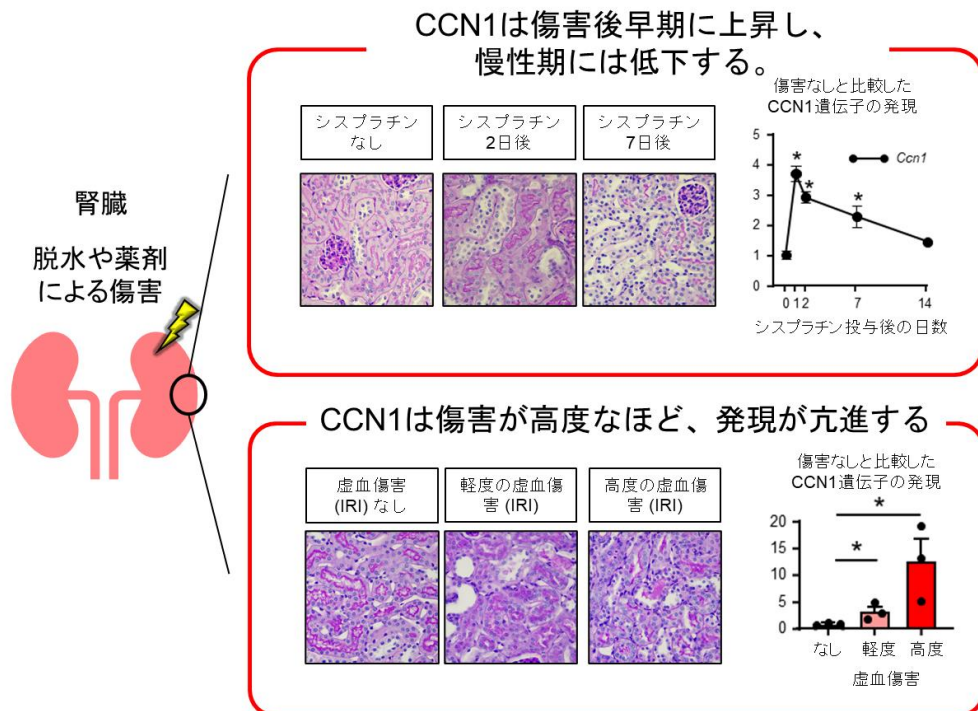
尿細管上皮細胞のCCN1を欠失させると傷害を与えても線維芽細胞は移動させない



3) マウスに腎傷害を与えると、傷害早期に CCN1 の発現が上昇し、その発現の程度は腎傷害の重症度に応じて高くなりました。

抗がん剤であるシスプラチンを始めとした種々の薬剤や腎臓の血流障害などにより腎臓に傷害を加えたところ、CCN1 が傷害後早期より上昇することを示しました。また虚血の長さを変え、腎臓の傷害の強度を変化させたところ、加えた傷害が高度な程、腎臓での CCN1 の発現が上昇することが示されました。これらのことから CCN1 は腎臓に傷害が発生した部位、程度を周囲に存在する線維芽細胞に知らせ、同細胞群を傷害部位に移動させる可能性があることを示唆しています。

CCN1は傷害後早期に、傷害程度に応じて高度に発現する



4) 尿細管だけ CCN1 の遺伝子を欠失したマウスを作成し、同マウスでは重度の腎傷害を与えた後の腎臓の線維化が軽減しました。

次に、遺伝子を改変することで腎臓の尿細管だけで CCN1 を欠損させたマウス (CCN1-KO マウス) を作成しました。CCN1-KO マウスでは、腎傷害を加えた後でも CCN1 の発現の上昇は認めませんでした。また、通常では傷害された尿細管の周囲に線維芽細胞が集まっていますが、CCN1-KO マウスでは傷害部位に集まっている線維芽細胞数が減少していました。このことから、生体内で傷害尿細管から分泌される CCN1 は、線維芽細胞が傷害部位へ移動することに大きく関与していることが示されました。

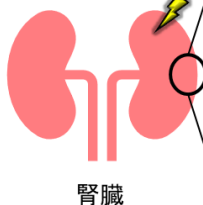
また虚血による腎傷害を加えてしばらく時間が経過した後の腎臓の組織において、CCN1-KO マウスでは腎臓の線維化が抑制されていました。このことから、腎傷害が重度であると、CCN1 によって誘導された線維芽細胞は傷害部位にとどまり、慢性期に腎臓の線維化を促進することが示唆されました。また CCN1 の機能を抑制することは傷害後の組織の線維化を抑制する可能性が示唆されました。

尿細管でのCCN1遺伝子の欠損は 傷害後の組織の線維化を抑制する。

近位尿細管特異的
CCN1欠損マウス

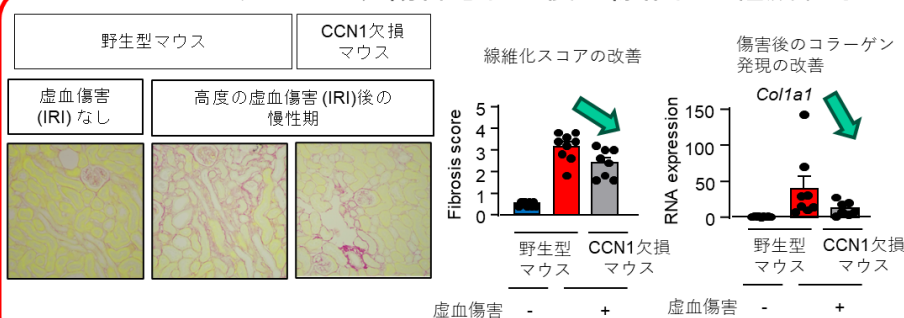


急性腎傷害

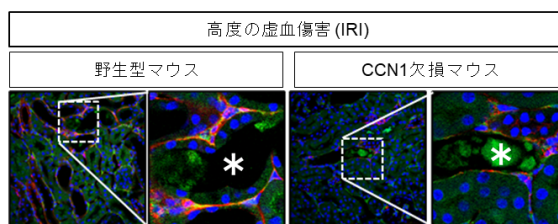


腎臓

CCN1-KOマウスでは、傷害された後の線維化が軽減する



CCN1-KOマウスでは、傷害された部位 (*) に集まる線維芽細胞(赤)は乏しい

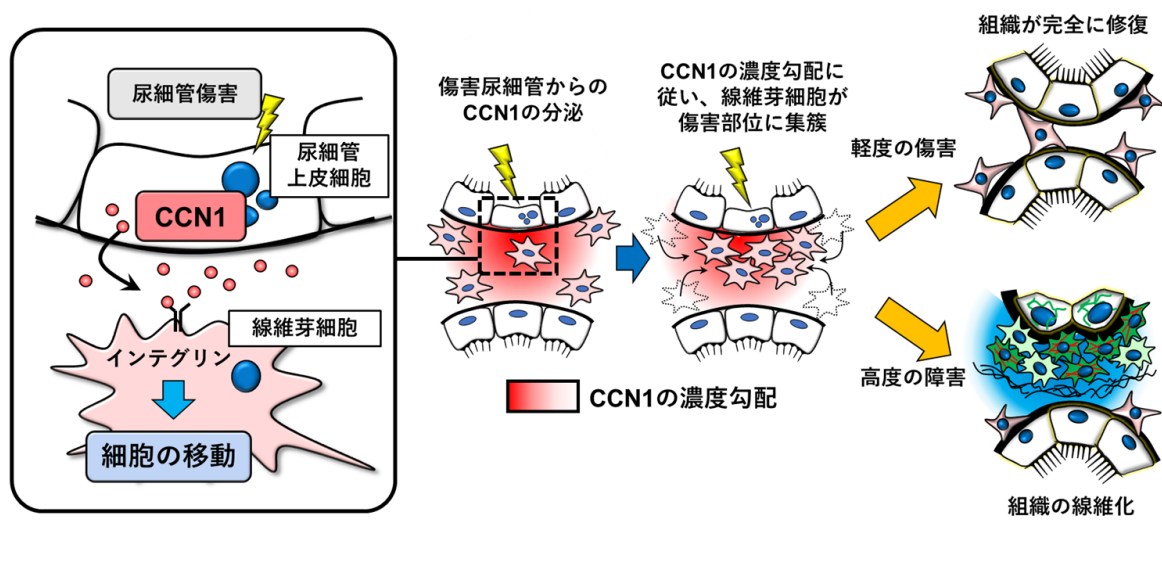


【まとめと今後の展開】

日本を含む全世界で CKD の患者さんは増加しています。CKD が進行すると、透析をはじめとした腎代替療法が必要となるため、その進行を食い止めることが肝要です。慢性腎臓病の組織像は、線維化を呈しており、線維化に至らないようにすることが重要です。線維化に大きく関与しているのは線維芽細胞ということが知られていますが、腎傷害が惹起された際に、線維芽細胞が傷害された部位へ動員されるメカニズムは明確ではありませんでした。**本研究では、腎傷害が起こると、傷害を受けた尿細管から CCN1 が分泌され、線維芽細胞が傷害を受けた尿細管周囲に集簇することを明らかにしました。また、腎傷害が重度であると、CCN1 は線維化を促進することが示唆されました。**このことから、CCN1 を阻害することで、急性腎障害から慢性腎臓病への移行を防ぐ可能性が見出され、CCN1 を標的とした線維化・慢性腎臓病の悪化を抑制する治療法として活用されることが期待されます。

本研究で明らかになったこと

傷害された腎臓の尿細管からCCN1が分泌され、
その濃度勾配に従い線維芽細胞が集簇し、
慢性期に腎組織の線維化を来たす



語句の解説

※1 CCN1 (Cellular Communication Network Factor 1) : 全身に存在する分泌型蛋白で、細胞表面上に存在するインテグリンと結合し、細胞の移動だけでなく、細胞の増殖やコラーゲンの産生などにも関与することが報告されている。

※2 尿細管 : 血液から作られた尿の通り道で、腎臓の組織の大部分を占め、電解質や水分の調節を行う。薬剤や血流の障害などによる傷害を受けやすい。

<研究に関すること>

京都府立医科大学大学院医学研究科
腎臓内科学 助教 草場哲郎
電 話 : 075-251-5511
E-mail : kusaba@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

事務局企画広報課 担当 : 堤
電 話 : 075-251-5804
E-mail : kouhou@koto.kpu-m.ac.jp