

## 老化腎の脆弱性：何が障害感受性を高めるのか

京都大学 大学院医学研究科

腎臓内科学

柳田 素子

高齢者の腎臓は皮質の萎縮、嚢胞形成などの形態的变化を呈し、糸球体濾過量が低下している。また、硬化糸球体の増加、ネフロン数減少、間質線維化などの組織学的変化が生じており、急性腎障害に対しても脆弱であり慢性腎臓病や末期腎不全に移行するリスクが高い。超高齢化社会において、高齢の慢性腎臓病患者は増加する見込みであり、高齢者の急性腎障害に対する予防や治療介入は重要である。しかし、高齢者の「老化腎」の障害感受性亢進の分子・細胞基盤は十分に解明されていないため有効な治療薬も乏しく、その開発は急務である。

老化腎の脆弱性の原因としては、細胞老化、免疫老化と加齢に伴う慢性炎症 (inflammaging)、DNA 損傷、オートファジー機能不全、ミトコンドリア機能不全と酸化ストレスの亢進、脂質代謝異常などの様々な機序が報告されている。本講演では特に、老化腎に慢性炎症を惹起する微小環境である三次リンパ組織 (tertiary lymphoid structures: TLS) の形成と細胞老化 (cellular senescence) に着目し、老化腎における障害感受性亢進のメカニズムを概説する。

TLS は、慢性炎症や組織障害の場に形成される異所性リンパ組織であり、T 細胞、B 細胞、樹状細胞に加え、特殊な線維芽細胞の骨格から構成される。近年、腎臓においても加齢に伴い TLS が形成されることが明らかとなり、末梢組織における局所免疫応答の場として機能する可能性が示唆されている。TLS 内部では、ケモカイン (CXCL13, CCL19/21 など) 産生を介したリンパ球の遊走、さらには B 細胞の成熟・分化の足場となる胚中心反応が生じうる。TLS の存在意義については不明点が多いが、炎症を遷延させ、組織修復を阻害し、線維化を増悪させ、老化腎の障害脆弱性に寄与すると考えられる。我々はこれまで、TLS の形成メカニズムや組織障害機構に関する研究を進めてきたのでその知見を紹介したい。

一方、細胞老化は、DNA 損傷や酸化ストレス、テロメア短縮などにより誘導される不可逆的な細胞周期停止状態であり、老化細胞は炎症性サイトカイン、ケモカインなどを分泌する senescence-associated secretory phenotype (SASP) を呈する。腎臓においても、尿細管上皮細胞、内皮細胞など多様な細胞が老化しうることが報告されており、これらの SASP 因子は周囲細胞に二次的な炎症や老化を誘導し、組織環境を持続的に変化させる。

以上より、老化腎における障害感受性の亢進は、単なる加齢による機能低下ではなく、TLS 形成や細胞老化を軸とした慢性炎症性微小環境の構築が一因となると考えられる。今

後、TLS および老化細胞の出現機序の解明とともに、それらを標的とした新規治療戦略の開発が期待される。