

## 腎臓病患者エクソソームに基づく新たな血管恒常性維持機構の解明

稲城玲子

東京大学大学院医学系研究科 CKD 病態生理学講座

### 【研究の背景】

#### ○慢性腎臓病(CKD)を克服する

本邦の超高齢化や生活習慣などの影響で CKD は新たな国民病(成人の 8 人 1 人)と呼ばれ、世界的にも CKD 患者数の増加は加速しており、今後死因の上位 5 位以内を占めることが予測されている。CKD の病態は他臓器連関破綻を介して心血管病、感染症などのリスクを高め、CKD 患者の生命予後不良に直結する。CKD によって短縮する健康寿命を延ばすことは医学的、社会経済的に重要で、早期 CKD 予後予測や革新的治療戦略の開発は急務とされている。

#### ○新たな研究領域である分泌小胞エクソソームの病態生理学的意義

従来、エクソソームは細胞の老廃物とみなされていたが、近年、エクソソームが遠隔細胞間コミュニケーションの一端を担い、普遍的な疾患(癌、糖尿病、心血管病)の発症・進展に関与することや、新たな早期診断・治療標的として注目されている。

エクソソームはタンパク質や RNA を内包しており、特にエクソソーム由来 miRNA は提供細胞から放出され、それを受け取った細胞の遺伝子発現変動、ひいては細胞機能を変化させることが報告され、エクソソームを介した細胞間コミュニケーションの分子機序が明らかになりつつある。腎臓は血管に富み、多様な腎臓構成細胞の相互作用が恒常性に重要であるが、CKD 患者由来エクソソームの特性(形状、内包物プロファイル)、それを介した腎病態形成・進展の可能性について明らかにされていない。

#### ○申請者らのこれまでの分子腎臓学の研究成果

これまでの研究で、申請者は CKD の病態形成(炎症、線維化、細胞死)にオルガネラストレス(ミトコンドリアストレス、小胞体ストレス)や関与することや、オルガネラ間コミュニケーション(ミトコンドリア-小胞体間相互作用)の破綻は、糖・脂質代謝異常の増悪を介して病態形成を進展させることなどを、国内外に先んじて報告してきた<sup>1)</sup>。

さらに最近、オミックス解析(メタボロミクス、リポドミクス)を用いて、CKD 予後不良患者(腎機能が急速に低下する rapid decliner)の尿中に特異的に蓄積する脂質代謝中間体(リゾリン脂質)を同定し、尿細管細胞においてリゾリン脂質はオルガネラストレスやオルガネラ間コミュニケーション破綻を惹起し、尿細管障害(尿細管細胞死)の増悪因子となること、よってリゾリン脂質は CKD 患者の予後予測、さらに新規創薬標的分子となり得ることを明らかにしてきた<sup>2)</sup>。

### 【目 的】

腎臓は大血管から微小血管まで形態・特性の異なる血管に富み、血管障害は慢性腎臓病(CKD)進展に深く関連する。近年、細胞から分泌される膜小胞のエクソソームが細胞内シグナル伝達に関与することが示された。

そこで申請者は「CKD 患者血液中エクソソームは血管内皮障害を惹起する病態生理活性を有する」と仮説をたて、

- 1) 血中エクソソームの精製と、その内包物のメタボローム解析
- 2) CKD 患者特異的なエクソソーム内包代謝物群の同定と、それらの血管内皮細胞に対する病態生理活性の解析を行い、エクソソームを介した血管障害加速、ひいては血管恒常性維持の機序解明を目指す。

## 【方 法】

本研究では、エクソソームを用いた CKD 患者の予後予測、つまり CKD 患者のエクソソームが血管障害進展、ひいては生命予後不良のリスク因子かどうかの検討を行う。そのため「**CKD 患者血液中エクソソームは血管内皮障害を惹起する病態生理活性を有する**」という仮説の検証を、以下の方法を用いて検討した。

- 1) 健常人、及び CKD 患者の血液由来エクソソームの精製
- 2) 血液由来エクソソームの形態、及びエクソソーム内包物のオミックス解析(メタボローム解析)
- 3) エクソソームと血液生化学的データとの相関性の解析
- 4) CKD 特異的エクソソーム内包代謝物の病態生理活性学的意義の解明

## 【結 果】

- 1) カラムクロマトグラフィー法と限外濾過を組み合わせることで血漿由来エクソソームの単離精製法を確立し、健常人 2 名、CKD 患者(血液透析導入直前)7 名のエクソソームのメタボローム解析を実施した。
- 2) CKD 患者由来血漿エクソソームの形態・数には変化がないものの、内包代謝物プロファイルは健常人と有意に異なるパターンを示した。
- 3) CKD 患者群血漿エクソソーム内の代謝物の中に腎機能低下と相関を示して増減する代謝物群を見だし、その中から CKD 患者特異的に増加する未知代謝物質 X を同定した。
- 4) 未知代謝物質 X は、血管内皮細胞に対して病態生理学的活性(オルガネラ機能低下)を有することが示唆された。

## 【考 察】

CKD 患者群の血漿エクソソームに内包される未知代謝物質 X の病態生理学的活性を解明することで、将来的に透析患者の合併症・生命予後の改善につながる新規バイオマーカー、あるいは治療戦略の開発の可能性が示唆された。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

世界的に CKD 患者の生命予後は極めて悪く、治療満足度も低いことから、患者の QOL を高めることは健康長寿、持続可能な医療経済の観点から重要な課題である。本研究にてエクソソームに基づく新しい早期予後診断マーカーや革新的創薬標的分子が同定されれば、CKD の進展抑制に繋がり、特に CKD を伴う血管障害の改善は CKD 患者の心血管病リスクを抑え、ひいては血液透析導入数の減少が見込まれる。

## 【参考・引用文献】

1. Inoue T, Maekawa H, Inagi R (Corresponding author). Organelle crosstalk in the kidney. **Kidney Int.** 95:1318-1325, 2019.
2. Yoshioka K, Hirakawa Y, Kurano M, Ube Y, Ono Y, Kojima K, Iwama T, Kano K, Hasegawa S, Inoue T, Shimada T, Aoki J, Yatomi Y, Nangaku M, Inagi R (Corresponding author). Lysophosphatidylcholine mediates fast decline in kidney function in diabetic kidney disease. **Kidney Int.** 101:510-526, 2022.