59 腎三次リンパ組織を標的とした診断技術と治療法の開発

京都大学 大学院医学研究科 腎臓内科学　　柳田　素子

研究代表者は、高齢個体の腎障害後には、腎臓に「三次リンパ組織」が形成され、炎症性微小環境として働くことで腎障害の修復が妨げられること（JCI Insight 2016）、三次リンパ組織はヒト腎においても組織障害と炎症を反映する組織マーカーとして有用であることを報告し、客観的解析のためのステージ分類を確立した（Kidney Int 2020）。さらに、加齢に伴って出現する老化関連T細胞と老化関連B細胞が三次リンパ組織特異的に存在し、三次リンパ組織形成を担うこと、その2者間のCD153-CD30シグナルが三次リンパ組織形成に必須であることを報告した（J Clin Invest 2022）。臨床的には、腎移植1ヶ月後のプロトコール腎生検では約半数の症例で3次リンパ組織が観察され、1年後には19%の症例で「進行した三次リンパ組織」が観察されること、この群は、5年後の腎予後が顕著に悪いことを報告した（J Am Soc Nephrol 2022）。

以上の知見から、本課題では、三次リンパ組織の非侵襲的な診断法の確立と、三次リンパ組織を標的とした治療法の開発を目指した。さらに、三次リンパ組織が腎障害を増悪するメカニズムの解析および、腎臓以外の臓器に形成される三次リンパ組織と腎三次リンパ組織との共通性についても検証した。

研究代表者は、三次リンパ組織の非侵襲的なバイオマーカー候補を複数同定し、特許申請している。加えて、複数の治療標的候補を同定し、その有効性を検証している。さらに、三次リンパ組織を誘導した加齢マウス障害腎のsingle-nucleus RNA-seq を行い、三次リンパ組織内部では大量の炎症性サイトカインが産生されており、周囲の近位尿細管や三次リンパ組織内部の線維芽細胞がそれらに応答し、炎症性形質を獲得し、修復不全に陥ることを見出した（J Am Soc Nephrol 2023）。これらの炎症性腎実質細胞はさらにサイトカイン、ケモカインを産生することで、三次リンパ組織のさらなる拡大と周囲の線維化に寄与していることも明らかになった。

加えて、三次リンパ組織が加齢に伴って肝臓にも形成されること、その構成細胞、構成分子はヒト、マウス双方において腎臓における三次リンパ組と類似していること、三次リンパ組織形成が肝障害や線維化と関連することを見出した（PLoS One 2025）。この結果は、三次リンパ組織が臓器横断的に共通の分子基盤から形成される可能性を示している。

今後、このデータをもとに、三次リンパ組織を標的とした診断・治療法の開発につなげていきたい。

【発表】

1) Yoshikawa T, Oguchi A, Toriu N, Sato Y, Kobayashi T, Ogawa O, Haga H, Sakurai S, Yamamoto T, Murakawa Y, Yanagita M. Tertiary Lymphoid Tissues Are Microenvironments with Intensive Interactions between Immune Cells and Proinflammatory Parenchymal Cells in Aged Kidneys. J Am Soc Nephrol. 2023 Oct 1;34(10):1687-1708. doi: 10.1681/ASN.0000000000000202.
2) Toriu N, Sato Y, Kamimura H, Yoshikawa T, Tanaka M, Yamamoto S, Fukuma S, Hattori M, Terai S, Yanagita M. Aligning cellular and molecular components in age-dependent tertiary lymphoid tissues of kidney and liver. PLoS One. Feb 27;20(2):e0311193. 2025. doi: 10.1093/ckj/sfae430.
3) Yoshikawa T, Yanagita M. Single-Cell Analysis Provides New Insights into the Roles of Tertiary Lymphoid Structures and Immune Cell Infiltration in Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. Am J Pathol. 2025 Jan;195(1):40-54. doi: 10.1016/j.ajpath.2024.07.008.
4) Yoshikawa T, Yanagita M. Tertiary lymphoid structures: chronic inflammatory microenvironments in kidney diseases. Int Immunol. 2025 Mar 24:dxaf017. doi: 10.1093/intimm/dxaf017. Epub ahead of print. PMID: 40127186.