Summary

The role of CCL5 in podocyte and glomerular disease

（ポドサイト障害と糸球体障害における CCL5 の役割）

Chiba University
Graduate School of Medical
and Pharmaceutical Sciences
Frontier Medicine and Pharmacy
(Supervisor: Prof. Katsuhiko Asanuma)

Ika Nindya Kadariswantiningsih

ケモカインは、免疫細胞の遊走を制御する低分子タンパク質であり、自然免疫の機能維持に不可欠である。ケモカインは恒常的に免疫細胞を維持し、また感染や炎症に応答して骨髄（BM）からの免疫細胞の放出を制御している。ケモカインの中でも特に C-C chemokine ligand 5 (CCL5)は、様々なヒト疾患において重要な役割を担っていると考えられている。

CCL5 は、発見当初は T 細胞特異的と考えられていたが、その後、マクロファージ、血小板、線維芽細胞、内皮細胞、上皮細胞など、様々な細胞によって産生されることが示された。CCL5 は様々な細胞で発現が見られ、病原体制御から炎症プロセスに至るまで、多様な生物学的プロセスに関与している。喘息、肝線維症、アテローム性動脈硬化症などでは、CCL5 の発現が疾患の重症度と関連している。一方、CCL5 はマクロファージへのアポトーシス抑制シグナル伝達、アストロサイトの増殖やニューロン機能の増強、さらに視床下部でのインスリンシグナル伝達を制御し、これは全身のインスリン感受性とグルコース代謝へ寄与している。

腎疾患においても相反する結果が報告されている。CCL5 の N 末端の修飾誘導体である Met-RANTES は CCL5 の アンタゴニストとして機能するが、腎移植後の急性拒絶反応を大幅に軽減し、同種移植片の慢性血管病変を軽減する。また同様に CCL5 の誘

導体であるアミノオキシペンタン (AOP)-RANTES は、複数の糸球体腎炎の動物モデルにおいて白血球浸潤を減少させ、腎炎の進行を抑制する。一方、免疫複合体型糸球体腎炎モデルマウスでは、これら 2 つの CCL5 誘導体、Met-RANTES およびアミノオキシペンタン (AOP)-RANTES の投与により糸球体障害の悪化が観察された。このように腎疾患における CCL5 の役割は十分に解明されていないため、慢性腎臓病 (CKD)へ進展する巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)の疾患モデルであるアドリアマイシン(ADR)腎症マウスを用いて、今回 CCL5 の役割を検討した。

この研究では、CCL5 欠損マウスを使用して、ADR 腎症における CCL5 の役割を調べた。 また、骨髄キメラマウスに対して ADR 腎症を誘導し、ADR 腎症の病態において、CCL5 が移植骨髄由来の細胞とレシピエントマウスの腎臓由来細胞のどちらにどの程度影響しているか、相対的な寄与について評価した。 さらに ADR 腎症の病態において、CCL5 のマクロファージにおける役割について検討した。

本研究において、CCL5 の ADR 腎症における相反する機能を見出した。すなわち、CCL5 はポドサイトに対しては保護的に働くが、疾患の重症度は悪化させた。ADR 腎症を誘導した骨髄キメラマウスの実験では、レシピエントマウスの腎臓由来細胞にたいしては CCL5 が保護的に働くが、マクロファージの極性化に対して優位に有害に

作用し、その結果腎に悪影響を及ぼすと考えられた。CCL5 は M1 マクロファージへの分極を促進し、M2 マクロファージへの分極を阻害する。 その結果、CCL5 は M2 マクロファージの浸潤を減少させ、それにより腎組織障害が増強し、組織障害の修復が阻害された。

まとめると、CCL5 は ADR 腎症において二面的に作用するが、マクロファージに対する有害性が、ポドサイトに対する保護効果を上回り、 結果として ADR 腎症による腎障害が増強し、組織修復が阻害された。