

2022年9月27日
東京慈恵会医科大学
Monash University
日本医科大学

腎臓のネフロン数とポドサイト数が正相関することを世界で初めて解明 ：ポドサイト数を正確かつ簡便に測定する手法を確立

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 春原浩太郎助教、坪井伸夫准教授らの研究グループは、Monash 大学 John F. Bertram 教授、日本医科大学解析人体病理学清水章教授らとの共同研究により、日本人の剖検*1 で得た腎臓における糸球体上皮細胞ポドサイトの数や大きさを計測し、ネフロンの数とポドサイトの数が正相関することを世界で初めて報告しました。ネフロン数が多い腎臓ではポドサイトの数も多く、ネフロン数とポドサイト数が相乗的に腎機能の維持や腎疾患の進展に関与している可能性が示唆されました。

ネフロンは、糸球体血管系蹄と尿細管からなる腎臓での濾過機能を担う1ユニットであり、ポドサイトは、糸球体血管系蹄を束ねる上皮細胞です。ポドサイト数の減少は、蛋白尿の原因であり、糸球体硬化すなわちネフロン（糸球体）数の減少に寄与すると考えられてきました。しかし、ポドサイトは、複雑な構造をしているために、ポドサイト数を正確かつ簡便に測定する方法は確立されておらず、ネフロン数とポドサイト数の関連も明らかになっていませんでした。

我々はこれまでに、ネフロン数とポドサイト数研究の第一人者である Monash 大学 John F. Bertram 教授との共同研究により、腎組織一切片からポドサイトの数や大きさを計測する独自の方法を確立しました。今回の研究では、この方法により腎疾患のない剖検で得られた腎臓においてポドサイトの数や大きさを計測し、ネフロン数とポドサイト数が正の相関をすることを世界で初めて確認しました。ネフロン数が多い腎臓ではポドサイトの数も多く、ネフロン数とポドサイト数が相乗的に腎機能の維持や腎疾患の進展に関与している可能性が示唆されました。また、加齢は表層のポドサイト数減少に、高血圧は傍髄皮質層のポドサイト数減少に特に強く関連したことも確認されました。

今後、本研究結果を基盤として、ポドサイト指標やネフロン数を軸とした臨床研究により、腎疾患の発症・進展メカニズムの解明や腎予後予測能の向上など様々な知見が得られることが期待されます。また、本研究でも用いられたポドサイトの数や大きさの計測方法は、腎疾患患者さんより得られた腎生検検体にも適用可能であり、腎疾患の発症・進展や腎予後にポドサイトの数や大きさがどのように関与するのかについて検証する予定です

本研究成果は、国際腎臓学会誌「Kidney International」に掲載されます（2022年9月27日）。

メンバー：

- ・東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 助教 春原浩太郎
- ・東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 准教授 坪井伸夫
- ・東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授 横尾隆
- ・Monash University, Department of Anatomy and Developmental Biology Professor John F. Bertram
- ・日本医科大学 解析人体病理学 教授 清水章

【本研究内容についてのお問い合わせ先】

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 助教 春原浩太郎、准教授 坪井伸夫
電話 03-3433-1111 (代)

【報道機関からのお問い合わせ窓口】

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課
電話 03-5400-1280 メール koho@jikei.ac.jp

Cheryl Critchley, Monash University Media and Communications Manager (medical),
Phone: +61 (0)418 312 596 Email: cheryl.critchley@monash.edu

日本医科大学 学事部 庶務課
メール nms-shomuka@nms.ac.jp

研究の詳細

研究内容

ネフロンは、腎臓の濾過機能を担う1ユニットです。ネフロン数は、腎臓当たり約60万から120万個と個体差があるうえに、加齢・高血圧・腎疾患などにより減少し、慢性腎臓病*2の進展に深く関与しています。ポドサイトは、糸球体毛細血管を外側から束ねる上皮細胞で、腎臓の正常な濾過機能を維持するために不可欠とされます。一方、ポドサイトの脱落と減少は、持続性蛋白尿と糸球体硬化の原因となり、腎臓全体の不可逆な荒廃化への過程として進行性腎疾患に共通した事象と考えられています。しかし、糸球体毛細血管を覆うポドサイトは、複雑に入り組んだ構造をしているために、ポドサイトの数を正確かつ簡便に測定する方法は確立されていませんでした。

我々は、ネフロン数とポドサイト数研究の第一人者である Monash 大学 John F. Bertram 教授との共同研究により、腎組織一切片からポドサイトの数や大きさを計測する独自の方法を新たに確立し、腎移植ドナーでのポドサイトの数と大きさを報告しました(図1)(Haruhara et al. *J Am Soc Nephrol* 2021)¹。今回の研究では、この方法を剖検で得られた腎臓に適用し、腎皮質を3つの領域(表層/中間層/傍髄皮質層)に分けて、ポドサイトの数と大きさを計測しました。腎移植ドナーの研究も含め、日本人の腎臓を対象としたこれらの研究は、日本初の知見です。ネフロン数は physical disector/fractionator combination 法と呼ばれる最も精密な方法で計測しています(Kanzaki et al. *JCI Insight* 2017)²

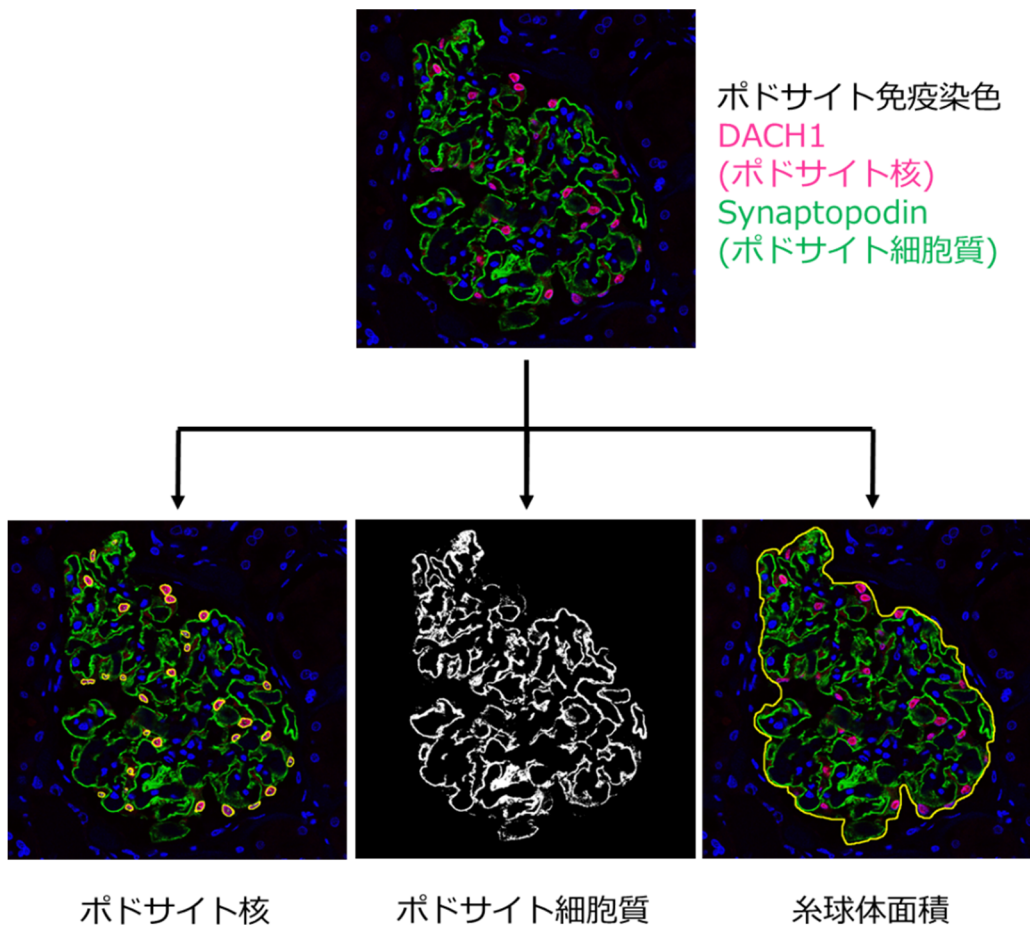


図1：腎組織一切片におけるポドサイト免疫染色。ポドサイト核マーカーDACH1とポドサイト細胞質マーカーSynaptopodinにより二重染色を行い、ポドサイト核の数や大きさ、Synaptopodin陽性面積、糸球体面積などを算出することで各種ポドサイト指標が推算可能である。

その結果、

- 1) ポドサイト数密度、糸球体あたりのポドサイト数、ポドサイト体積密度など各種ポドサイト指標は、いずれもネフロン数と正相関した (図2)
- 2) 傍髄皮質層や中間層と比較して、表層の糸球体やポドサイトは小さく、ポドサイト数密度は高かった。一方で、糸球体あたりのポドサイト数やポドサイト体積密度は、3つの腎皮質領域間でほぼ同等だった
- 3) 加齢は表層のポドサイト数減少に、高血圧は傍髄皮質層のポドサイト数減少に特に強く関連したことを報告しました。

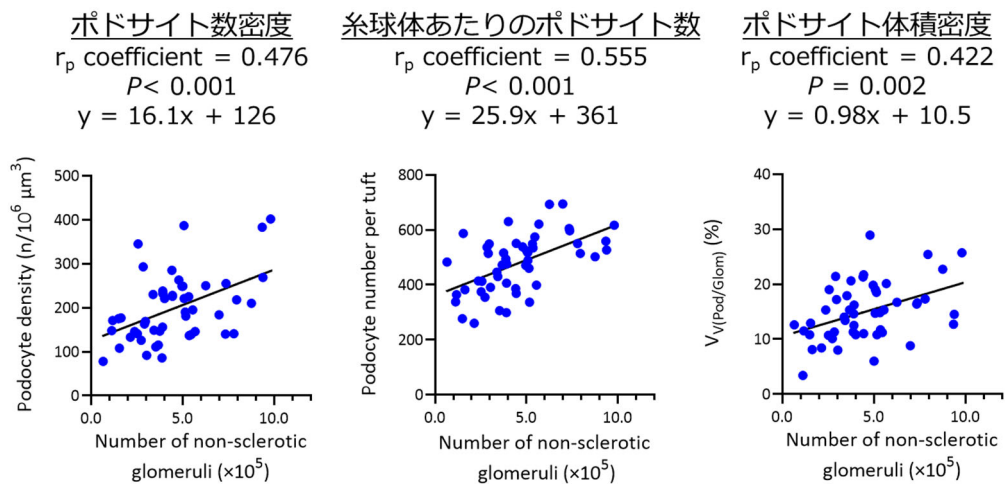


図2. ネフロン数と各種ポドサイト指標の相関。ネフロン（非硬化糸球体）数は、ポドサイト数密度、糸球体あたりのポドサイト数、ポドサイト体積密度といずれも正の相関を認めた。ネフロン数が10万個増加するごとに糸球体あたりのポドサイト数は約25.9個増加すると推定された。

今後の展開

本研究でポドサイトの数と大きさの計測に用いた方法は、臨床で得られる腎生検*3検体にも適用可能です。腎疾患患者さんより得られた腎生検検体においてポドサイトの数や大きさを計測し、腎疾患の発症・進展や腎予後にどのように関与するのかについて今後検証する予定です。また、一般的に腎生検で得られた腎組織の解剖学的な位置（腎皮質領域）を完全に把握することは困難ですが、本研究結果より、一部のポドサイトの数や大きさの指標は、採取された腎皮質領域と無関係であることも明らかとなりました。さらに、我々の研究グループでは、単純 CT 画像と腎生検検体の組み合わせによりネフロン数を推算する方法も確立しており（Sasaki T et al. *Sci Rep* 2019）³、この方法とあわせて「腎臓あたりの総ポドサイト数」という新たな指標の臨床的な有用性についても検証していきます。

本研究においてネフロン数と各種ポドサイト指標は正相関することが観察されましたが、これは世界初の知見です。一般的にネフロン数やポドサイト数などのポドサイト指標が多いほど健康な腎臓と考えられるため、ネフロン数とポドサイト指標は相乗的に生理的な腎機能の維持や腎疾患の進展に関与している可能性があります。また、ネフロンやポドサイトは増殖・再生能がなく、出生後まもなくネフロン数やポドサイト数は決定されると考えられています。従って、ネフロン数やポドサイト数の決定に最も強く関連する母胎環境の重要性をさらに支持する研究結果でもあります。

研究費

本研究は JSPS 科研費 JP 21K08238, JP22K16250 の助成を受けたものです。

論文情報

タイトル：Associations between nephron number and podometrics in human kidneys

著者：Kotaro Haruhara, Go Kanzaki, Takaya Sasaki, Saeko Hatanaka, Yusuke Okabayashi, Victor G.

Puelles, Ian S. Harper, Akira Shimizu, Luise A. Cullen-McEwen, Nobuo Tsuboi, Takashi Yokoo and John F. Bertram

掲載雑誌：Kidney International

DOI：10.1016/j.kint.2022.07.028.

用語解説

1. 剖検：死亡の原因や病気の広がり調べるために死後に行う病理解剖のこと。
2. 慢性腎臓病：尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか、または推定糸球体濾過量 60 mL/分/1.73 m² 以下が3か月以上続くことにより診断される。日本では、成人の約8人に1人が慢性腎臓病と診断されると推定されており、末期腎不全や心血管病のリスクとなる新たな国民病である。
3. 腎生検：腎機能低下や蛋白尿・血尿の原因となる腎疾患の診断や予後予測、治療法決定のために腎臓から組織採取する手技のこと。

参考文献

- 1) Haruhara K, Sasaki T, de Zoysa N, et al. Podometrics in Japanese Living Donor Kidneys: Associations with Nephron Number, Age, and Hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1187-1199.
- 2) Kanzaki G, Puelles VG, Cullen-McEwen LA, et al. New insights on glomerular hyperfiltration: a Japanese autopsy study. *JCI Insight* 2017;2:e94334.
- 3) Sasaki T, Tsuboi N, Okabayashi Y, et al. Estimation of nephron number in living humans by combining unenhanced computed tomography with biopsy-based stereology. *Sci Rep* 2019;9:14400.

以上