

細菌叢由来ペプチドによる糖尿病性腎臓病と腎老化の進展機序の解明

三重大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科

講師 安間 太郎

はじめに

糖尿病性腎臓病 (DKD) は新規透析導入の原疾患の約4割を占め最多となっており、その治療法開発は喫緊の課題である。DKDにおいて腎機能低下は腎線維化の程度と相関することが知られ、線維化の進行抑制は末期腎不全の克服につながると考えられる。また近年、細胞老化の蓄積により様々なサイトカインや増殖因子が産生される老化関連分泌型 (senescence-associated secretory phenotype: SASP) と呼ばれる表現型が線維化を悪化させることが報告され、細胞老化が線維化の治療標的として注目されている。

ヒトの体には膨大な数の常在菌が定着し、宿主の代謝や免疫に多大な影響を及ぼし、その差異が疾患に関与することが広く受け入れられている⁽¹⁾。しかし細菌叢が病態を誘導する機序は不明である。我々は肺線維症マウスの肺組織から細菌を単培養し、培養上清より細菌叢由来のアポトーシス誘導ペプチドを発見し corisin と命名した。Corisin が肺線維症の進行や急性増悪に関与すること⁽²⁾、corisin を阻害することにより肺線維症の進行と急性増悪が抑制され、肺線維症患者では血中 corisin 濃度が健常者と比較して高く、急性増悪時にさらに上昇することを明らかにした⁽³⁾。Corisin が腸内常在菌を含む多様な菌に高度に保存されていることが分かっており⁽¹⁾、肺だけでなく全身臓器の線維化に関与する可能性がある。

そこで、本研究では細胞株およびマウスモデルを用いて細菌叢由来ペプチド corisin と腎における細胞老化、線維化の関連性について検討した。

結 果

① Corisinによる尿細管上皮細胞の細胞老化の解析

Corisin またはスクランブルペプチドにより処理した尿細管上皮細胞 (RPTEC) を用いて細胞老化因子の発現について解析した。Corisin はスクランブルペプチドと比較して尿細管上皮細胞の SA- β -gal 活性を増加させ、p16、p21 などの細胞老化因子の mRNA 発現レベルを上昇させた。抗体により corisin の活性を阻害したところ、これらの細胞老化因子の発現が抑制された。これらの結果から、corisin による細胞老化誘導が明らかとなった (図1)。

② Corisinの外因性投与による腎への影響の検討

我々が以前に報告した腎特異的 TGF β 1 過剰発現慢性マウスに corisin 5 mg/kg を週 3 回、2 週間連続で腹腔内投与し、腎線維化および老化細胞が産生する SASP 因子について検

討した(図2a)。corisin投与により尿中アルブミン/クレアチニン比の上昇、血中BUNの上昇を認め(図2b)、糸球体病変および尿細管間質の線維化の悪化を認めた(図2c)。血液中のSASP因子(IL-1 β 、PAI-1)および凝固開始因子である組織因子の上昇を認めた(図2d)。

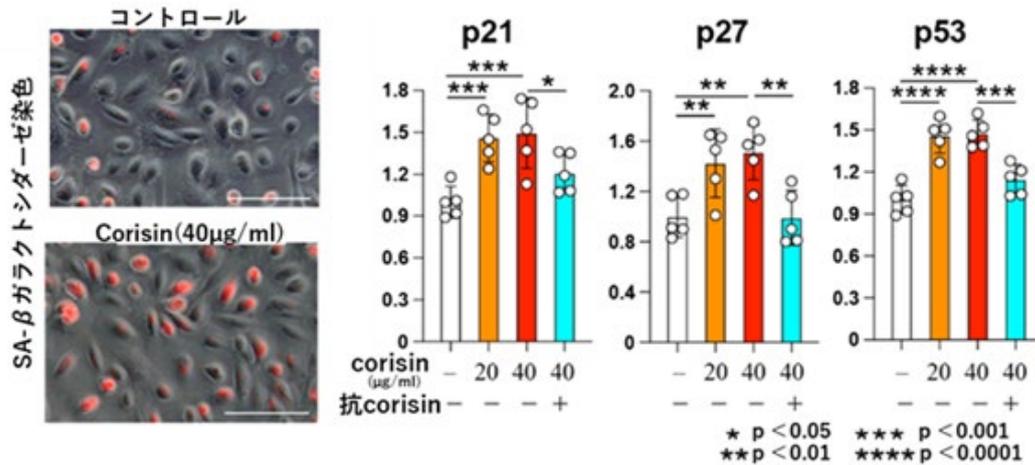


図1 corisinが尿細管上皮細胞の細胞老化を誘導する

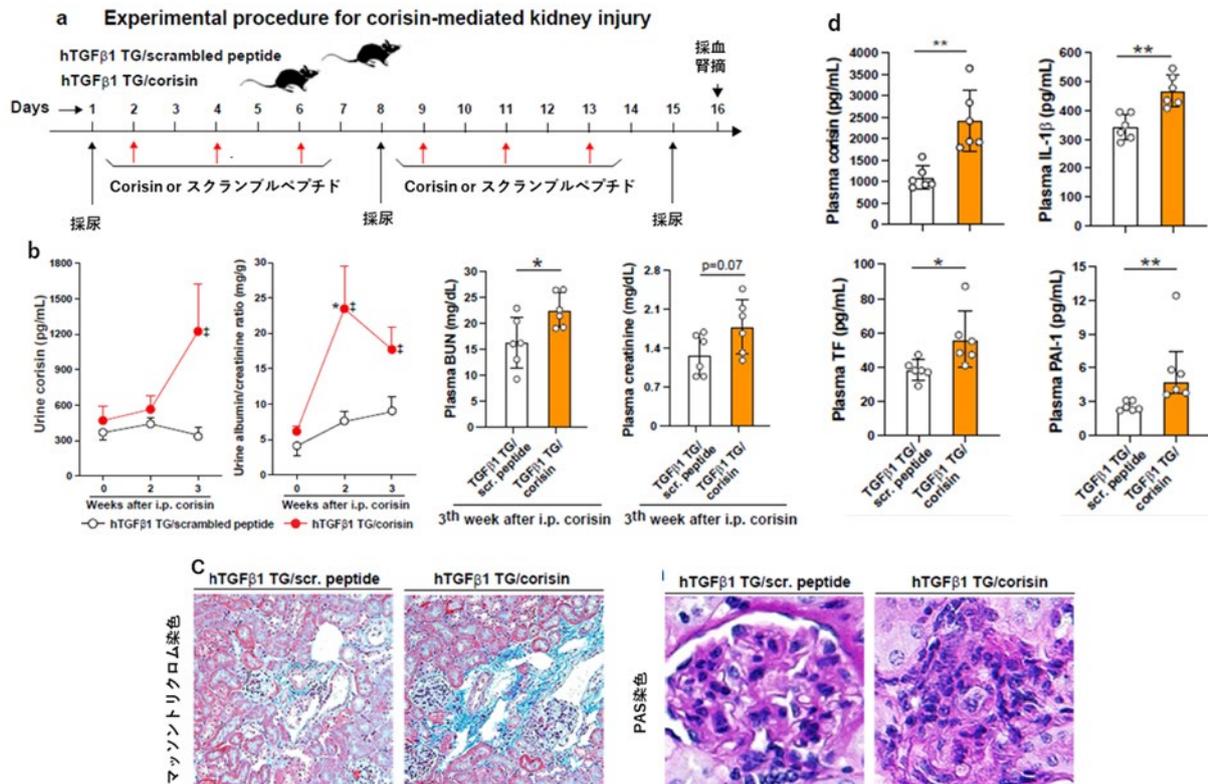


図2 corisinの投与による腎への影響

③ DKDマウスの腎線維化に対するモノクローナル抗corisin抗体の効果の検討

腎特異的hTGF β 1過剰発現と糖尿病によるDKDマウスを用いて、corisin活性を阻害するモノクローナル抗体を投与し、その効果を検証した。抗体を投与したマウスでは、対照群と比較して糸球体および尿細管間質の線維化が抑制され(図3a)、血液中の炎症性サイトカイン、ケモカインおよび線維化因子が低下することを確認し(図3b)、病態が改善することが分かった。

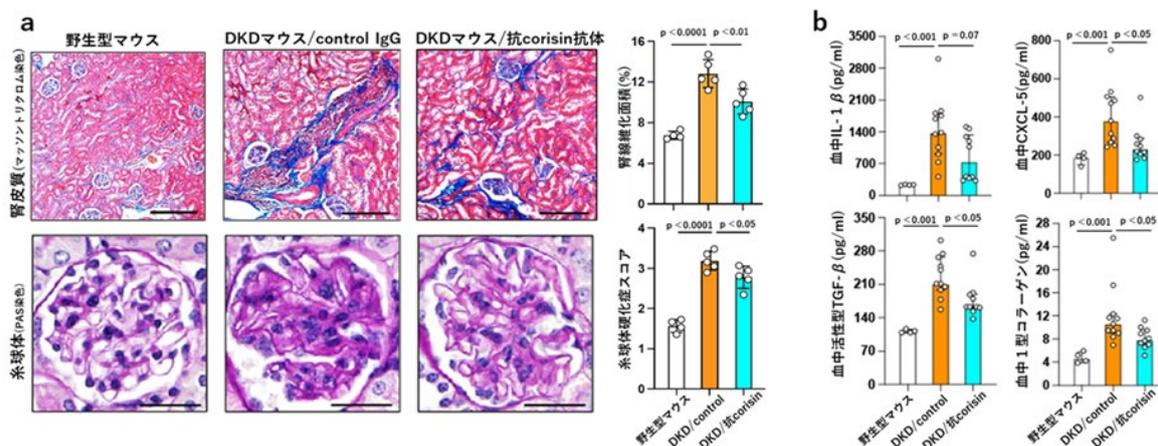


図3 モノクローナル抗corisin抗体の効果

考察

近年、臓器線維化において細胞老化が重要な役割を果たすと考えられている。また、細菌叢が腎臓を含む臓器の線維化に関連することが多数報告されている。一方、従来の細菌叢研究は疾患における細菌叢の違いや、菌の代謝産物を介した間接的な影響を検討したものが中心であり、細菌叢が線維化に関与する詳細な分子メカニズムは不明である。

本研究では、細菌叢由来ペプチドcorisinが尿細管上皮細胞に直接作用して細胞老化を誘導すること、慢性腎不全マウスモデルにおいてはcorisin投与によりSASP因子の発現が上昇し腎線維化が悪化すること、DKDマウスにおいてcorisinを阻害することにより線維化が改善することが明らかとなった。Corisinは尿細管上皮細胞の細胞老化を介して腎線維化を促進し、DKDの病態悪化に関与する可能性が示唆される⁽⁴⁾。今後、細菌叢由来のcorisinを標的とした治療法の確立を目指し、さらに研究を継続する。

要約

糖尿病性腎臓病(DKD)は腎線維化を伴い悪化する。近年、線維化において細胞老化の蓄積が重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。我々は以前に細菌叢由来の線維化誘導ペプチドであるcorisinを同定した。本研究では、corisinが腎尿細管上皮細胞の細胞老化を

誘導し慢性腎不全マウスの腎線維化を促進すること、DKDマウスにおいてcorisinを阻害することにより線維化が抑制されることを明らかにした。細菌叢由来corisinがDKDの治療標的となる可能性が示唆された。

文 献

1. Qin J et.al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65.
2. D'Alessandro-Gabazza CN, Kobayashi T, Yasuma T, et.al. A *Staphylococcus* pro-apoptotic peptide induces acute exacerbation of pulmonary fibrosis. *Nat Commun*. 2020 Mar 24;11(1):1539.
3. D'Alessandro-Gabazza CN, Yasuma T, et.al. Inhibition of lung microbiota-derived proapoptotic peptides ameliorates acute exacerbation of pulmonary fibrosis. *Nat Commun*. 2022 Mar 23;13(1):1558.
4. Yasuma T, et.al. Microbiota-derived corisin accelerates kidney fibrosis by promoting cellular aging. *Nat Commun*. 2025 Aug 25;16(1):7591.