

腹膜透析に伴う腹膜リンパ管新生における CTGF の意義の解明

鬼無 洋

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

key words : 腹膜透析, リンパ管新生, CTGF

要 旨

腹膜透析に伴う腹膜線維症は、患者の生命予後を悪化させる除水機能不全を呈し、そのメカニズムの解明と治療法の開発が望まれる。腹膜リンパ管は腹腔に貯留した透析液を再吸収するため、その機能亢進は除水機能不全の一因と考えられる。本研究では、線維化のメディエーターである CTGF に着目し、腹膜リンパ管新生における CTGF の意義を検討した。

本研究では、臨床検体、培養細胞、動物モデルを用いて、多くの観点から CTGF と腹膜リンパ管新生との関連を解析した。ヒト腹膜透析排液、ヒト腹膜組織、培養腹膜中皮細胞、ラット腹膜障害モデルのいずれにおいても、CTGF 発現とリンパ管発現またはリンパ管主要成長因子である VEGF-C 発現との間に正の相関を認めた。さらにマウス腹膜障害モデルにおいて、VEGF-C とリンパ管発現亢進は CTGF 遺伝子欠損により有意に減少した。

本研究により、CTGF と腹膜リンパ管新生との密接な関連が明らかとなった。

緒 言

腹膜透析に合併する腹膜線維症は、患者の生命予後を悪化させる除水機能不全を呈し、そのメカニズムの解明と治療法開発が望まれている。

我々は、そのメカニズムにおいて組織線維化におけるリンパ管新生に着目してきた。腹膜リンパ管は透析液を再吸収するため、リンパ管新生によりその機能が

亢進すれば、除水機能不全の一因となりうる。我々はこれまで、線維化を促進する TGF- β が、リンパ管成長因子である VEGF-C の発現を増加させ、腹膜線維化とともにリンパ管が新生する機序を明らかにしてきた¹⁾。

本研究では、線維化のメディエーターである CTGF に着目し、腹膜リンパ管新生における CTGF の意義を解明し、CTGF を標的とした腹膜線維症の新しい治療法確立を目的とした。

1 対象・方法

倫理委員会の承認を得て、下記のように、臨床検体、培養細胞、動物モデルを用いて検討を行った。

- ① 夜間貯留のヒト腹膜透析排液 77 検体を用いて、CTGF と VEGF-C の蛋白濃度を ELISA にて測定し、それらの相関を解析した。
- ② 腹膜透析患者の壁側腹膜 62 検体を用いて、CTGF, VEGF-C, リンパ管マーカーである LYVE-1 とポドプラニンの mRNA を定量 RT-PCR にて測定し、CTGF との発現の相関を解析した。
- ③ 21 名の腹膜透析患者の透析排液から腹膜中皮

CTGF : connective tissue growth factor
 VEGF : vascular endothelial growth factor
 LYVE : lymphatic vessel endothelial hyaluronan
 receptor
 TGF : transforming growth factor

細胞を採取・培養し、TGF- β 1 刺激による CTGF と VEGF-C との mRNA 発現増加について相関を解析した。

- ④ グルコン酸クロルヘキシジン (CG) を腹腔内に投与してラット腹膜障害モデルを作成し、横隔膜を採取して CTGF, VEGF-C, LYVE-1 の発現を評価した。
- ⑤ 野生型と CTGF 欠損マウスの CG モデルを作成し、壁側腹膜を採取して、VEGF-C とリンパ管マーカーの発現について野生型と CTGF 欠損型との相違を評価した。

2 結果

ヒト腹膜透析排液中の CTGF と VEGF-C との間に有意な正の相関を認めた。また、ヒト腹膜組織中の CTGF mRNA 発現は、LYVE-1, ポドプラニン, VEGF-C mRNA 発現のいずれとも有意な正の相関を認めた。培養ヒト腹膜中皮細胞を TGF- β 1 にて刺激したところ、CTGF と VEGF-C mRNA 発現は増加し、両増加の程度は正の相関を示した。

横隔膜は腹膜リンパ管機能において中心的な役割を果たしている。ラット CG モデル横隔膜において、CTGF, VEGF-C, LYVE-1 の発現は有意に増加しており、それぞれの発現は有意な正の相関を示した。CTGF 欠損マウスを用いた解析において、LYVE-1, VEGF-C とその受容体である VEGFR-3 の発現は、野生型 CG モデルの壁側腹膜で有意に増加し、CTGF 欠損 CG モデルで有意に減少していた。

3 考察

本研究により、ヒト腹膜透析排液・腹膜組織、腹膜中皮細胞、腹膜障害動物モデルのすべてにおいて、CTGF が腹膜リンパ管新生に深く関与していることが明らかとなった。さらに、CTGF 欠損マウスを用いた腹膜障害モデルの解析結果から、CTGF 抑制による新生リンパ管の減少効果が明らかとなった。

CTGF 抑制により、腹膜線維化や血管新生が減少することが同様のモデルで過去に報告されている²⁾。

CTGF 抑制治療により腹膜線維化とともに新生リンパ管も減少するため、除水機能不全改善のメカニズムにリンパ管を介した機序が関与することが示唆された。今後のさらなる研究の発展により、CTGF と腹膜リンパ管新生を標的とした腹膜線維症の新しい治療法を確立することで、腹膜透析期間の延長や患者 QOL の改善、医療経済の効率化に貢献できると考えられた。

4 結論

CTGF と腹膜リンパ管新生との密接な関連が明らかとなった。さらに、CTGF 抑制治療は腹膜線維化とともにリンパ管新生を減少させ、除水機能不全を改善させることが期待された。

平成 30 年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は、原著論文として Scientific Reports に投稿したため、二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。なお、原著論文は、2019 年 8 月に下記論文として公表された。

Connective tissue growth factor is correlated with peritoneal lymphangiogenesis.
Kinashi H, Toda N, Sun T, Nguyen TQ, Suzuki Y, Katsuno T, Yokoi H, Aten J, Mizuno M, Maruyama S, Yanagita M, Goldschmeding R, Ito Y.
Sci Rep. 2019 Aug 21; 9(1) : 12175.

利益相反

本研究に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

文 献

- 1) Kinashi H, Ito Y, Mizuno M, et al. : TGF-beta1 promotes lymphangiogenesis during peritoneal fibrosis. J Am Soc Nephrol 2013; 24(10) : 1627-1642.
- 2) Toda N, Mori K, Kasahara M, et al. : Deletion of connective tissue growth factor ameliorates peritoneal fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation. Nephrol Dial Transplant 2018; 33(6) : 943-953.