



平成 27 年 11 月 4 日

新 潟 大 学

## 慢性腎臓病を引き起こす「入り口」分子を同定！

新潟大学の研究グループは、香川大学と共同で、腎傷害性物質が腎臓に取り込まれ、慢性腎臓病を発症・進展させる際の「入り口」を司る分子を同定しました。

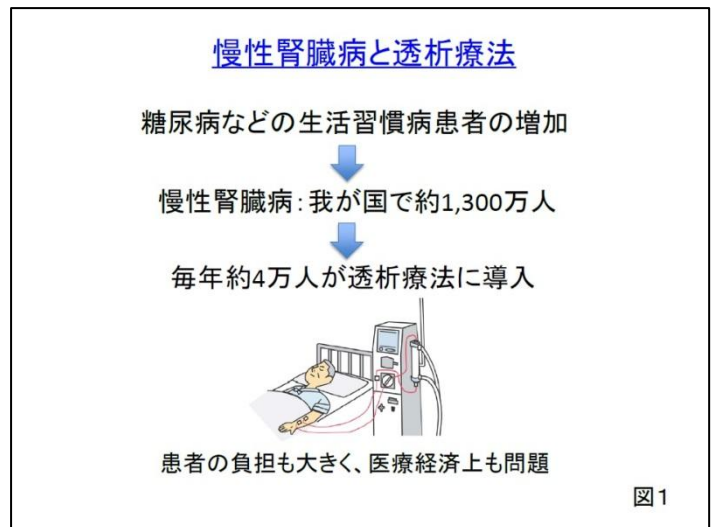
### 【本研究成果のポイント】

- 2 型糖尿病などの生活習慣病に伴って慢性腎臓病を合併する患者が増加している。
- 慢性腎臓病が進行すると透析療法や腎移植が必要になったり、また心臓や血管の病気にも罹りやすくなるが、現在のところ慢性腎臓病の進行を食い止める特効薬はない。
- 慢性腎臓病の所見は、高脂肪食を与えてメタボリックシンドロームを起こしたマウスでも認められる。このモデルにおいて、腎傷害性物質が腎臓に取り込まれ、慢性腎臓病を発症・進展させる際の「入り口」を司る分子(メガリン)を同定した。
- 腎臓のメガリン分子の働きを調節する薬剤を開発することにより、慢性腎臓病の進行を食い止めることが期待される。

### I. 研究の背景

2 型糖尿病やメタボリックシンドローム（内臓肥満、高血糖、脂質異常、高血圧などを合併）などの生活習慣病の患者数の増加に伴って、慢性腎臓病を合併する患者が増えていきます。現在我が国には約 1,300 万人の慢性腎臓病患者が存在し、そのうち約 4 万人が毎年透析療法に導入されています。

透析療法は患者の負担も大きく、また年間 1 兆円を越える医療費が投入されていることから、医療経済的にも問題となっています(図 1)。腎移植治療は、ドナー(臓器提供者)不足や免疫抑制薬の服用を続けなければならないなどの問題があります。また慢性腎臓病が進行



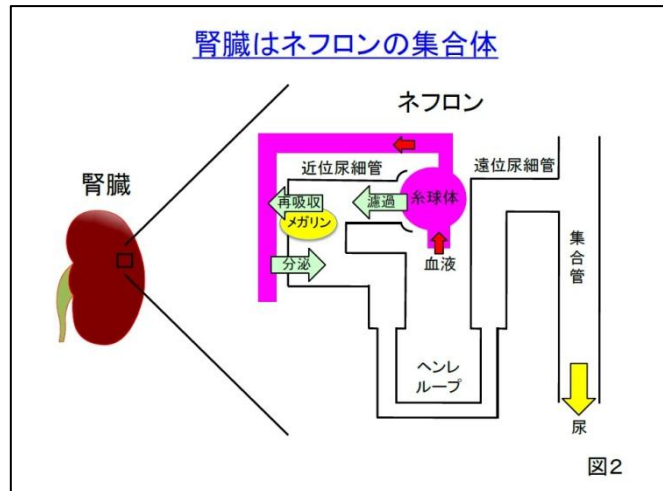
すると、心臓や血管の病気にも罹りやすくなることも懸念されています。しかし現在、慢性腎臓病の進行を食い止める抜本的な特効薬はなく、そのような薬の開発が期待されています。

## II. 研究の概要

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能分子医学寄附講座の斎藤亮彦(さいとうあきひこ)特任教授を中心とする研究グループ(桑原頌治 特任助教、細島康宏 特任准教授ら)は、香川大学医学部薬理学講座 中野大介 助教、西山 成 教授と共同で、メタボリックシンドロームモデルマウスを用いた実験により、腎傷害性物質が腎臓の細胞に取り込まれ、慢性腎臓病を発症・進展させる際の「入り口」を司る分子を同定しました。

この「入り口」分子はメガリンと呼ばれ、以前に斎藤教授が構造を明らかにした受容体タンパク質で、腎臓の近位尿細管という部位に発現しています。腎臓の他には、肺、脳、内耳、眼などにも発現しており、アルツハイマー病における病的役割も指摘されています。

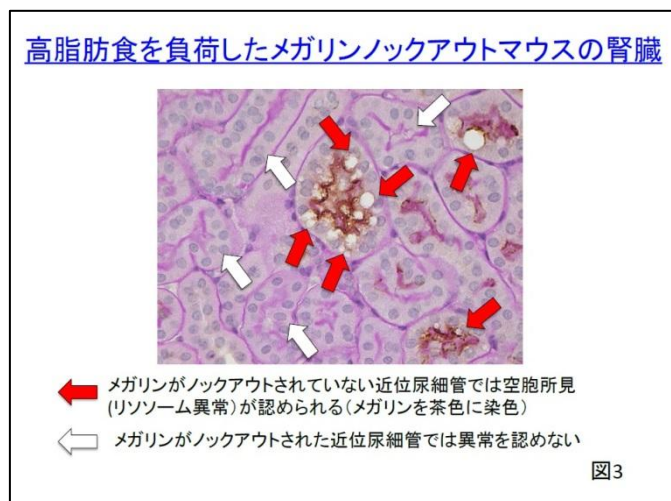
腎臓は約 100 万個のネフロンという微小構造体が集まってできています。ネフロンでは、糸球体というフィルターを通して、水分を含む血液由来の様々な成分が濾過され、尿細管の中を流れていく過程で尿細管細胞に再吸収されたり、あるいは



逆に尿細管細胞から様々な物質が分泌されて、最終的に尿が作られます (図 2)。

メガリンは近位尿細管細胞に発現し、糸球体から濾過される様々な物質 (主にタンパク質) を再吸収する働き (エンドサイトーシス) に関わっています (図 2)。しかし、糖尿病やメタボリックシンドロームなどでは、細胞毒性物質が血液中に蓄積し、それらが腎臓に作用して傷害を起こす可能性が想定されていました。

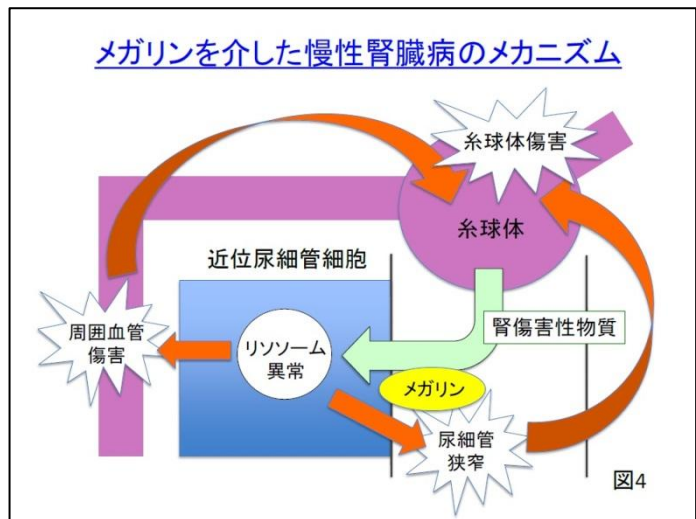
そこで斎藤教授らは、腎臓でメガリンの発現を約 60%ノックアウト (欠失) したマウスを用いて、対照マウスとともに高脂肪食を与えてメタボリックシンドロームを起こしてみたところ、血糖値やコレステロール値、および体重などは両群のマウスで違



いがなかったにもかかわらず、腎臓のメガリンの発現がノックアウトされた近位尿細管細胞では、傷害所見 (リソソーム異常など) がほとんど起こらないことを発見しました (図 3)。また、メガリンノックアウトマウスでは尿細管周囲の血管や糸球体の

傷害までも軽減することが分かりました。さらにメガリンの発現をノックダウン(抑制)した近位尿細管細胞を培養して、脂肪酸を多く含むタンパク質を取り込ませたところ、メガリンの発現性に応じて、細胞の傷害(リソソーム異常など)や線維化促進因子(PDGF-B など)の遺伝子発現増加が起こることを明らかにしました。

これらのことから、この慢性腎臓病モデルでは、脂肪酸含有タンパク質などの細胞傷害性物質が、メガリンを介して近位尿細管細胞に取り込まれ、それが引き金になって、ネフロン全体に傷害が波及するというメカニズムが考えられました(図4)。



このようなメガリンを介するネフロン傷害は、様々な慢性腎臓病の進行において、共通に関わるメカニズムのひとつと考えられます。

### Ⅲ. 今後の展開

今回の研究成果により、腎臓におけるメガリンの発現を調節し、ネフロンの機能的な負担を軽減させる薬剤を開発することによって、慢性腎臓病の悪化を抑制することが期待されます。あるいはメガリンを介する腎傷害性物質の取り込みだけを選択的に抑制する方法を開発することができれば、さらにその効率が上がる可能性があります。斎藤教授らは既にそのような研究に着手しています。

#### IV. 研究成果の公表

これらの研究成果は、平成 27 年 11 月 3 日付けの Journal of the American Society of Nephrology(米国腎臓病学会誌) (impact factor: 9.343)のオンライン版に掲載されました。

本件に関するお問い合わせ先  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
機能分子医学寄附講座  
斎藤 亮彦 特任教授  
E-mail : akisaito@med.niigata-u.ac.jp