

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16103

研究課題名(和文)ポリコムグループタンパク質に着目した急性腎障害治療の可能性

研究課題名(英文)Role of Polycomb potentiates in acute kidney disease

研究代表者

市川 大介 (Ichikawa, Daisuke)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究者番号：70750157

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者の増加、医療技術の進歩により、医原性の急性腎障害(AKI)の発症頻度が増加している。しかし、AKIの治療法は、十分に確立していない。そこで、AKIの主要な病態である腎低酸素におけるポリコムグループタンパク質(PRC1構成蛋白 Bmi1およびSCMH1)の細胞保護作用の有無をヒト近位尿細管細胞(HK2細胞)を使用し検討した。その結果、低酸素下で、細胞障害マーカーであるLDHが、SCMH1の発現を抑制した場合にのみ有意に増加し、細胞生存率は、SCMH1発現の抑制により有意に生存率が低下した。近位尿細管におけるSCMH1発現は、腎低酸素に対して障害抵抗性に作用している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者の増加、医療技術の進歩により、医原性の急性腎障害(AKI)の発症頻度が、世界的に増加しているものの、その有効な治療法がないため、ポリコムグループタンパク質(PRC1構成蛋白 Bmi1およびSCMH1)に着目し、その細胞保護作用の有無を検討した。その結果、SCMH1が、腎保護的に作用する事が明らかになった。SCMH1の発現増強は、AKI治療に有効である可能性があり、さらなる検討を行う。

研究成果の概要(英文)：Frequency of onset of iatrogenic acute kidney injury (AKI) is increasing under development of medical technology in an aging society. However, such a AKI has few curative treatments. The aim of this study was to reveal a role of polycomb group protein (Bmi1 and SCM1) under hypoxia which is a main cause of iatrogenic AKI. Because proximal tubular cells are principle target for the AKI, human proximal tubular cells (HK2 cells) were used. Down-regulation of SCM1 by siRNA for SCM1 induced increase in cytotoxicity and decrease in cell survival rate. However, such a result was not found by down-regulation of Bmi1 by siRNA for Bmi1. The SCM1 expressed in the proximal tubule may have a protective effect against hypoxia.

研究分野：腎臓病学

キーワード：急性腎障害 ポリコムグループタンパク質 SCM1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢者の増加、医療技術の進歩により、医原性の急性腎障害 (AKI) の発症頻度は、世界的に増加し、生命予後を悪化させている。しかし、その治療法は十分に確立されておらず、医原性 AKI の発症抑制法、重症化抑制法の確立は喫緊の課題である。

ポリコームグループ (PcG) タンパク質は、クロマチン上で polycomb repressive complex 1 (PRC1) と PRC2 と呼ばれる 2 種類の複合体を形成し、標的遺伝子群の発現制御を行っている。PRC1 は、ヒストン H2A の 119 番目 Lys をモノユビキチン化し、転写を負に抑制しているが、最近、脳において、PRC1 構成蛋白である SCMH1 および Bmi1 が、過剰に発現が増加し、神経細胞における虚血耐性に関与していることが報告された (*Sci Signal*, 2010, 3(111):ra15)。そのため、腎臓においても SCMH1 および Bmi1 が、虚血耐性に関与している可能性がある。腎疾患における Bmi1 の動態や意義については、腎臓虚血で、腎臓での Bmi1 の発現は増加し、Akt シグナルを介して、上皮間葉移行を促進する事が報告されている (*Mol. Biol. Cell*, 2014, 25:2650-2659)、一方で、Bmi1 遺伝子欠損マウスを使用した研究では、Bmi1 が腎保護的に作用する蛋白である事が報告されている (*Aging Cell*, 2014;13:797-809)。SCMH1 については、正常組織で糸球体および尿細管にわずかに発現していることは知られているが、腎疾患との関係は、全く検討されていない。

2. 研究の目的

PcG タンパク質のうち、脳虚血耐性に関与した PRC1 構成蛋白である SCMH1 および Bmi1 に着目し、in vivo の系および in vitro の系により、SCMH1 および Bmi1 の腎低酸素下における役割を明らかにする。

3. 研究の方法

1) HK-2 細胞を、低酸素濃度培養用 CO₂ インキュベーター (1%O₂) および低酸素ポーチ (0.2% O₂) に 24 時間、48 時間入れ、その後、細胞障害の程度を LDH 測定、CCK8 アッセイで評価する。

2) 細胞から遺伝子を抽出し、SCMH1 および Bmi1 の発現を real time PCR 法で検討する。

3) SCMH1 および Bmi1 が、腎虚血耐性に重要であることを明らかにするため、SCMH1 および Bmi1 に対しての siRNA を使用し、SCMH1 および Bmi1 の発現を抑制した状態における細胞障害の程度を検討する。

4) SCMH1 および Bmi1 による腎虚血耐性に Akt シグナルの関与が想定されるため、低酸素刺激後に蛋白を抽出し、Western blot 法で解析する。

4. 研究成果

1) 0.2% 48 時間の低酸素培養において、細胞障害マーカーの上昇、細胞生存率の低下が認められたが、1% 低酸素 24、48 時間、0.2% 24 時間では、細胞障害マーカーである LDH の増加は認めなかった。

2) 0.2% 48 時間の低酸素培養において、SCMH1 および Bmi1 の発現増加が認められた。

3) SCMHI および Bmi1 に対しての siRNA を作成し、SCMHI および Bmi1 の発現を抑制した結果、SCMHI においてのみ、0.2% 48 時間の低酸素培養における細胞障害は有意に増強し、細胞生存率は有意に低下した。また、SCMHI の障害抑制作用に Akt シグナルが関与している可能性が示された。

4) 本研究により、SCMHI の腎保護作用が明らかになったことから、SCMHI の発現増強は、AKI 治療に有効である可能性があり、新薬開発につながる。このような薬剤が開発されれば、AKI を発症する可能性の高い患者に事前に投与させることで、AKI の発症抑制および重症化抑止を行うことができる。また、AKI は、慢性腎臓病の発症にも関連する事から、AKI 発症・重症化抑制により、慢性腎臓病への進展も抑制できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tanabe J, Ogura Y, Kosaki K, Nagai Y, Sugaya T, Ohata K, Watanabe S, Ichikawa D, Inoue K, Hoshino S, Kimura K, Maeda S, Shibagaki Y, Kamijo-Ikemori A.	4. 巻 2020
2. 論文標題 Relationship Between Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP) and Sarcopenia in Spontaneously Diabetic Torii Fatty Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2020/7614035.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki T, Kohatsu K, Han W, Watanabe S, Yahagi K, Nakata M, Ueno T, Ichikawa D, Imai N, Shirai S, Koike J, Shibagaki Y.	4. 巻 ePub
2. 論文標題 Morphological Features of Minimal Change Disease and Focal Segmental Glomerulosclerosis Using Repeat Biopsy and Parietal Epithelial Cell Marker	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Dis (Basel)	6. 最初と最後の頁 ePub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000505125.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shirai S, Akiyama S, Kamijo-Ikemori A, Suzuki T, Ichikawa D, Koike J, Kimura K, Shibagaki Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Membranous Nephropathy Associated With Thrombospondin type-1 Domain-Containing 7A (THSD7A) in an Adult Woman With Eosinophilia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Rep	6. 最初と最後の頁 65-73
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13730-019-00430-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Inoue T, Nagano C, Matsuo M, Yamamura T, Sakakibara N, Horinouchi T, Shibagaki Y, Ichikawa D, Aoto Y, Ishiko S, Ishimori S, Rossanti R, Iijima K, Nozu K.	4. 巻 ePub
2. 論文標題 Functional Analysis of Suspected Splicing Variants in CLCN5 Gene in Dent Disease 1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 ePub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10157-020-01876-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa M, Uehara A, Suzuki T, Sekine R, Yazawa M, Ichikawa D, Koike J, Shibagaki Y.	4. 巻 ePub
2. 論文標題 Nintedanib-induced Glomerular Microangiopathy: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Rep	6. 最初と最後の頁 ePub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-020-00474-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kai K, Tominaga N, Koitabashi K, Ichikawa D, Shibagaki Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Tolvaptan Corrects Hyponatremia and Relieves the Burden of Fluid/Dietary Restriction and Hospitalization in Hyponatremic Patients With Terminal Lung Cancer: A Report of Two Cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CEN Case Rep	6. 最初と最後の頁 112-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-019-00375-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe J, Ogura Y, Nakabayashi M, Nagai Y, Watanabe S, Sugaya T, Ohata K, Ichikawa D, Inoue K, Hoshino S, Kimura K, Shibagaki Y, Ono Y, Kamijo-Ikemori A.	4. 巻 44
2. 論文標題 The Possibility of Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein as a Biomarker of Renal Hypoxia in Spontaneously Diabetic Torii Fatty Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney Blood Press Res .	6. 最初と最後の頁 1476-1492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000503926.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki T, Ushimaru S, Uchida D, Watanabe S, Ichikawa D, Koike J, Mizuguchi H, Kawarazaki H, Shibagaki Y.	4. 巻 92
2. 論文標題 Refractory THSD7A Membranous Nephropathy With Severe Asthma Related to Eosinophilia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Nephrol	6. 最初と最後の頁 103-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5414/CN109751.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe S, Ichikawa D, Sugaya T, Ohata K, Inoue K, Hoshino S, Kimura K, Shibagaki Y, Kamijo-Ikemori A.	4. 巻 43
2. 論文標題 Urinary Level of Liver-Type Fatty Acid Binding Protein Reflects the Degree of Tubulointerstitial Damage in Polycystic Kidney Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney Blood Press Res.	6. 最初と最後の頁 1716-1729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495389.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ichikawa Daisuke, Kamijo-Ikemori Atsuko, Sugaya Takeshi, Ohata Keiichi, Hisamichi Mikako, Hoshino Seiko, Kimura Kenjiro, Shibagaki Yugo	4. 巻 23
2. 論文標題 Utility of urinary tubular markers for monitoring chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 308-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.12998	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kohatsu K, Suzuki T, Yazawa M, Yahagi K, Ichikawa D, Koike J, Oda T, Shibagaki Y.	4. 巻 4
2. 論文標題 Granulomatosis With Polyangiitis Induced by Infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney Int Rep.	6. 最初と最後の頁 341-345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2018.09.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki T, Imai N, Hisamichi M, Ichikawa D, Koike J, Shibagaki Y.	4. 巻 23
2. 論文標題 Can Nutcracker Phenomenon Cause Glomerular Hematuria?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephrology (Carlton)	6. 最初と最後の頁 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13096.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Y, Suzuki T, Han W, Watanabe S, Yahagi K, Nakata M, Okamoto T, Ichikawa D, Koike J, Shibagaki Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 A Case of Self-Limiting Crescentic Immunoglobulin A Glomerulonephritis Associated With Sternoclavicular Arthritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Rep Nephrol Dial.	6. 最初と最後の頁 246-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000494715.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Tanabe J, Sugaya T, Watanabe S, Ichikawa D, Kimura K, Shibagaki Y, Ikmeori A.
2. 発表標題 Urinary L-FABP reflects the degree of sarcopenia in diabetic kidney disease model.
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanabe J, Sugaya T, Watanabe S, Ichikawa D, Kimura K, Shibagaki Y, Ikemori A.
2. 発表標題 Urinary L type fatty acid binding protein reflects the degree of renal hypoxia in spontaneously diabetic torii fatty rats.
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakata M, Suzuki T, Watanabe S, Ichikawa D, Koike J, Shibagaki Y
2. 発表標題 Glomerular Phospholipase A2 Receptor Antigen in Lupus Membranous Nephritis
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ichikawa D, Okada E, Suzuki T, Watanabe S, Kioike J, Shibagaki J
2 . 発表標題 The Clinical Indicators to Predict Active Lesion in Kidney Biopsy Specimen in Patients with Lupus Nephritis
3 . 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Han W, Suzuki T, Watanabe S, Nakata M, Ichikawa D, Ikemori A, Kioike J, Shibagaki J
2 . 発表標題 THSD7A Associated Membranous Glomerulonephritis Due to Antibody Produced by Lymph Node around Metastasis of the Thymoma
3 . 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Overweight and Size Mismatch Are Risk Factors of De Novo Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation from Parent to Child
2 . 発表標題 Suzuki T, Yazawa M, Ichikawa D, Imai N, Sasaki H, Kioike J, Shibagaki J
3 . 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Watanabe S, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Ichikawa D, Hisamichi M, Kimura K, Shibagaki Y
2 . 発表標題 Urinary L-type fatty acid-binding protein (L-FABP) reflects the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease.
3 . 学会等名 ASN Kidney Week 2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 市川大介, 池森敦子, 菅谷健, 大畑敬一, 久道三佳子, 星野誠子, 木村健二郎, 柴垣有吾
2. 発表標題 急性腎障害後のnephron lossを鋭敏に反映するバイオマーカーの探索
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考