

平成21年 5 月 7 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18790730
 研究課題名 (和文) 多発性嚢胞腎における尿細管上皮細胞極性欠如の分子生物学的機序解明
 研究課題名 (英文) Molecular analysis of the defect of tubular epithelial polarity in polycystic kidney disease

研究代表者
 佐古 まゆみ (SAKO MAYUMI)
 和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員
 研究者番号：60405454

研究成果の概要：多発性嚢胞腎の動物モデルを用いて、病的尿細管上皮細胞の極性欠如の機序を解析した。尿細管上皮細胞の E-cadherin/ β -catenin 依存性細胞制御の破綻が尿細管部位特異的嚢胞形成・増大に関与していることが示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,600,000	0	1,600,000
2007年度	900,000	0	900,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	270,000	3,670,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児腎・泌尿器学 遺伝性腎疾患 多発性嚢胞腎 CPK マウス

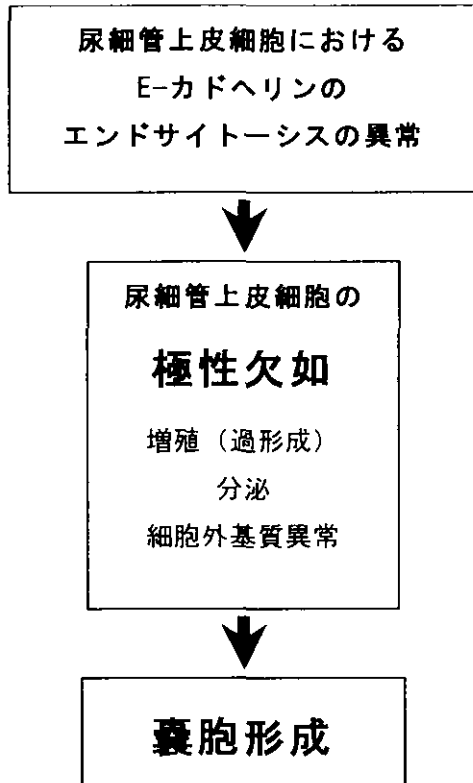
1. 研究開始当初の背景

多発性嚢胞腎は、腎の異形性を伴わない両側びまん性嚢胞形成を特徴とする遺伝子疾患群で、わが国でもっとも頻度が高い遺伝性

疾患のひとつである。常染色体優性遺伝型 (ADPKD) と常染色体劣性遺伝型 (ARPKD) があり、両者に臨床像の違いがみられるが、いずれにおいても嚢胞を形成する尿細管上皮細胞の極性欠如が発症の原因である。極性欠

如の結果、尿細管上皮細胞は、増殖（過形成）、分泌（正常では吸収が主である）、細胞外基質異常を引き起こす。現在、この極性欠如の発生機序は不明である。

<PKDの嚢胞形成機序の仮説>



2. 研究の目的

嚢胞形成性尿細管上皮細胞の極性欠如の機序を解明する。

3. 研究の方法

生後0日、1、3、10、14週と4か月の雄PCKと対照各々5匹の腎連続切片を、E-cadherinと β -cateninに対する抗体ならびに尿細管部位特異的のマーカで染色し、嚢胞形成様式と比較検討した。E-cadherin量は、

ウエスタン法でも評価した。

4. 研究成果

【結果】正常対照では、すべての月齢で、E-cadherinは、遠位尿細管、集合管で発現が強く、一方、近位尿細管で低いレベルを示した。PCKでも非嚢胞性上皮細胞では同様の発現がみられた。PCKの嚢胞形成は、正常対照でE-cadherin発現の強い部位でより重篤であった。嚢胞性尿細管上皮のE-cadherin発現レベルは嚢胞増大に伴い減弱し、加齢に伴い細胞間接着部位に限局した。 β -catenin発現は、E-cadherinと類似の様式を示した。ウエスタン法では、対照と比較しPCKの腎E-cadherinは低下しており、加齢に伴い低下が強くなった。

【結論】E-cadherin/ β -catenin依存性細胞制御の破綻がPCKラットの尿細管部位特異的嚢胞形成・増大に関与していることが示された。

（当初使用予定であったCPKマウスのコロニーを当大学の動物飼育施設において確立したが、実験にもちいるホモマウスの出生が予想される数と比較してきわめて少なく、予定通りの研究の進行ができなかった。そのため、PCKラットを用いて研究を実施し、下記の結果を得た。CPKマウスのコロニーを再構築し、当初の予定の研究中も進行中である。）

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

[雑誌論文] (計3件)

- ① Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 23:481-5,2008 査読有り
- ② 飯島一誠, 佐古まゆみ, 中山真紀子, 亀井宏一. 【ネフローゼ症候群 最新の知見】 注目される治療法 リツキシマブ. *腎と透析* 64:983-986,2008 査読なし
- ③ 佐古まゆみ, 中西浩一, 吉川徳茂【腎・泌尿器疾患領域における遺伝子解析】 先天性ネフローゼ症候群 腎と透析 61:819-821,2006 査読なし

[学会発表] (計3件)

- ① 戸川寛子, 中西浩一, 佐古まゆみ, 尾鼻美奈, 島友子, 宮嶋正康, 西井一宏, 長尾枝澄香, 高橋久英, 吉川徳茂: 多発性嚢胞腎 (PKD) の嚢胞形成には E-cadherin/ β -catenin の破綻が関与する 第43回日本小児腎臓病学会学術集会 2008. 6. 13~6. 14. 福岡
- ② Togawa H, Nakanishi K, Sako M, Obana M, Shima Y, Miyajima M, Nishii K, Nagao S, Takahashi H,

Yoshikawa N: Segment-Specific E-Cadherin and β -Catenin Expression in PCK Rats. *J Am Soc Nephrol* 18: 361A, 2007 40th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 2-Nov. 5, 2007 in San Francisco, USA

- ③ Sako M, Nakanishi K, Togawa H, Shima Y, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Yoshikawa N: NPHS1, NPHS2, ACTN4, CD2AP and WT1 analysis in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. The 2nd Congress of Asian Society for Pediatric Research, 2006, Yokohama

[図書] (計2件)

- ① 佐古まゆみ, 吉川徳茂: 溶連菌感染後急性糸球体腎炎—溶連菌感染後急性糸球体腎炎の発症頻度は変化しているのでしょうか? .EBM 腎臓病の治療 2008-2009: 40-44, 中外医学社, 東京, 2008 査読なし
- ② 佐古まゆみ, 中西浩一, 吉川徳茂: 先天性ネフローゼ症候群の遺伝子異常. “Annual Review 腎臓2006” 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編, 中外医学社, 東京, pp. 190-195, 2006 査読なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐古 まゆみ (SAKO MAYUMI)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：60405454

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし