

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19390279

研究課題名（和文） 小児嚢胞腎における腎不全病態の分子生理学的解析

研究課題名（英文） Molecular physiological analyses of renal failure in pediatric cystic renal diseases

研究代表者

根東 義則 (KONDO YOSHIAKI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00221250

研究代表者の専門分野：小児科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：移植・再生医療、医療・福祉、解剖学、細胞・組織、病理学

1. 研究計画の概要

小児末期腎不全の重要原因である「嚢胞性腎疾患の病態解明と新治療法開発」をその大目標とし、嚢胞性腎疾患の原因遺伝子が、実際には腎内のどの尿細管に分布し、どう機能するのか、解明された多くの原因遺伝子産物が、生理的状态で相互に関連をもつのか、嚢胞形成の最初の病的変化はなにか、腎嚢胞の発生や腫大を抑制する方法はあるのか、といった主に4点の命題について、分子生物学的・組織学的・生理学的手法を用いて詳細に検討を進め、嚢胞性腎疾患の病態解明と新たな治療法の確立を目指す。

2. 研究の進捗状況

尿細管の微小単離灌流実験系については、長時間灌流をもちいた研究は、系の完成に当たって、膨大な時間を要し、研究期間内に安定した系の確立が困難であることが予想された。このため、長時間灌流実験系の研究結果自体は、得られたデータを整理し、新しい知見と考えられた長時間灌流実験結果としての尿細管経上皮電位の長時間変化は研究成果として報告し、完了させることとした。

一方、研究方針を改め、短時間実験系を用いた研究に研究計画をシフトした。具体的には、尿細管の嚢胞化過程を探るという当初の研究計画から、嚢胞化された尿細管および嚢胞化以前の段階にある尿細管における機能異常の病態の解析を重視し、その目的に従って、実験系の確立を推し進めた。

その結果、様々なデータを得ることができ、進捗状況も改善している。現在は、モデルマウスの幼少期における尿細管の抗利尿ホル

モン反応性の病態との関連についての検討を進めており、成果を得つつある。今後さらに検討を進めていく状況にある。

具体的には、嚢胞腎モデルマウスの嚢胞形成初期に当たる幼少期のヘンレの太い上行脚について、微小単離尿細管灌流実験系の確立に世界に先駆けて成功した。その結果として、同部位尿細管の経上皮電位が、嚢胞腎モデルでも正常に存在する一方、抗利尿ホルモン反応性については、正常マウスと比較して劣るのではないかという未確定ながらも有意な障害を示唆する重要な知見を得つつある。もし、今回の知見が正しければ、集合管も同じ検証が意味を持ち、重要な成果に発展する。

今後、検証マウス尿細管数の増加による研究結果の確定を図るとともに、その病態に関するさらに詳細な検討を推し進めることにより、本研究計画における目的の一つでもある新たな嚢胞形成抑制のための手法としての利尿剤や抗利尿ホルモン作用抑制手法に関する検討を進め、研究全体を完了させるべく、今後の実験を加速させたい所存である。

3. 現在までの達成度

③やや遅れている

当初の研究計画について、残念ながら研究技術の困難性から、研究手法の変更を余儀なくされたが、その後はより実践的な研究手法を取り入れることにより、研究目的に見合った研究レベルを取り戻しつつある。今後さらに努力し、目標を達成したい。

4. 今後の研究の推進方策

モデル動物を利用した尿細管レベルでの
嚢胞形成のメカニズムに関して、とりわけ小
児期における尿細管機能の変化を検討する
ことを前提とした研究計画を立案した。

5. 代表的な研究成果

(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 7 件)

1 Saito H, Takahashi S, Nagata M, Tsuchiya
T, Mugishima H, Yan K, Kondo Y, Matsuyama
T, Sekine T, Igarashi T.

Reevaluation of glomerular charge
selective protein-sieving function.
Pediatr Nephrol 査読有 24(3):609-12, 2009

2 Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H,
Asayama K, Kanno A, Obara T, Hirose T, Hara
A, Hoshi H, Totsune K, Satoh H, Kondo Y, Imai
Y.

Stroke risk of blood pressure indices
determined by home blood pressure
measurement: the Ohasama study.
Stroke 40(8), 査読有, 2859-61, 2009

3 Farajov EI, Morimoto T, Aslanova UF,
Kumagai N, Sugawara N, Kondo Y.
Calcium-sensing receptor stimulates
luminal K⁺-dependent H⁺ excretion in
medullary thick ascending limbs of Henle's
loop of mouse kidney.
Tohoku J Exp Med, 査読有, 216(1):7-15, 2008

4 根東義明.

【腎・泌尿器疾患診療マニュアル 小児から成
人まで】尿細管機能異常症 腎性尿崩症.
日本医師会雑誌 136(特別2), 査読無, S252-S3,
2007

5 Yang SS, Morimoto T, Rai T, Chiga M,
Sohara E, Ohno M, Uchida K, Lin SH,
Moriguchi T, Shibuya H, Kondo Y, Sasaki S,
Uchida S.

Molecular pathogenesis of
pseudohypoaldosteronism type II:
generation and analysis of a Wnk4 (D
561A/+) knockin mouse model.
Cell Metab 5(5), 査読有, 331-44, 2007

6 Nishino M, Morimoto T, Nishio T, Aslanova
UF, Farajov EI, Kumagai N, Sugawara N,
Takahashi S, Ohsaga A, Maruyama Y, Tsuchiya
S, Kondo Y.

Gestational length affects a change in the
transepithelial voltage and the rNKCC2
expression pattern in the ascending thin
limb of Henle's loop.
Pediatr Res 61(2), 査読有, 171-5, 2007

7 Inoue CN, Chiba Y, Morimoto T, Nishio T,
Kondo Y, Adachi M, Matsutani S.
Tonsillectomy in the treatment of
pediatric Henoch-Schonlein nephritis.
Clin Nephrol 67(5), 査読有, 298-305, 2007