

平成 21 年 6 月 10 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790598
 研究課題名（和文） メタボリックシンドロームにおける腎障害進展のメカニズムの解明

研究課題名（英文）
 Investigation of the mechanisms of metabolic syndrome related renal injury.

研究代表者

榎野久士 (Makino Hisashi)

国立循環器病センター研究所・動脈硬化代謝内科・医師

研究者番号：80399609

研究成果の概要：

Na 利尿ペプチドの受容体である GC-A 遺伝子欠損マウス (GC-A KO) の高脂肪食負荷において野生型 (WT) の高脂肪食負荷に比し有意な糸球体の腫大と糸球体基底膜の肥厚、上皮細胞足突起の癒合が認められた。また糸球体上皮細胞特異的分子である nephrin の発現低下を認めた。これらの結果から内因性の Na 利尿ペプチド系が細胞周期抑制分子の亢進による糸球体上皮細胞障害に対し保護的に働くことにより、メタボリックシンドローム関連腎障害に保護的に働いている可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	0	2,000,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：腎臓病学

科研費の分科・細目：

キーワード：メタボリックシンドローム、Na 利尿ペプチド、糸球体上皮細胞

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病は末期腎不全のみならず心血管病発症の危険因子であり、これに対する対策が必要とされている。

近年、肥満・メタボリックシンドロームが慢性腎臓病のリスクとなっていることが疫学研究などにより明らかにされてきている。しかし肥満やメタボリックシンドロームがどのようなメカニズムで腎障害を引き起こしているかに関しては未だ明らかでない部分が多い。

2. 研究の目的

肥満・メタボリックシンドローム関連腎障害における Na 利尿ペプチドの役割を明らかにする。また肥満、メタボリックシンドローム関連の腎障害の進展に重要な molecule の探索を行う。

3. 研究の方法

Na 利尿ペプチド受容体である guanylylcyclase-A (GC-A) 受容体欠損マウスに高脂肪食を負荷し経時的に体重、尿アルブミン排泄を測定、8 週後

に屠殺して組織を検討する。

4. 研究成果

高脂肪食負荷後 8 週で GC-A KO では対照マウス (WT) に比し、有意な尿アルブミン排泄の増加を認め、光顕像 (PAS 染色) では明らかな糸球体の肥大を認めた。また電子顕微鏡による解析でも糸球体基底膜の肥厚、上皮細胞足突起の癒合が認められた。このように GC-A KO では高脂肪食負荷において糸球体上皮細胞障害が増悪することが明らかになった。定量的 PCR にて糸球体上皮細胞特異的分子である **nephrin** の発現低下を認めた。また免疫染色による検討において細胞周期調節蛋白で細胞周期抑制に働き、糖尿病性腎症の糸球体上皮細胞障害に関与していることが報告されている **p27, p57** の発現が高脂肪食負荷 GC-A KO で WT に比し発現が亢進していた。一方糖尿病性腎症の進展に強く関与していることが報告されている **Vascular endothelial growth factor** や **Transforming growth factor- β** の遺伝子発現や炎症関連の分子である **Monocyte chemoattractant protein-1** 蛋白の発現は高脂肪食モデルにおいて WT と GC-A KO で有意な差を認めなかった。これらの結果から内因性の Na 利尿ペプチド系が細胞周期抑制分子の亢進による糸球体上皮細胞障害に対し保護的に働くことにより、メタボリックシンドローム関連腎障害に保護的に働いている可能性が示唆された。

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 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

榎野久士

メタボリックシンドローム関連腎障害におけるナトリウム利尿ペプチド受容体 GCA の意義の解明

第 51 回日本腎臓学会年次学術総会

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎野久士 (MAKINO HISASHI)

国立循環器病センター (研究所)

研究者番号 : 80399609

(2) 研究分担者

なし

研究者番号 :

(3) 連携研究者

なし

研究者番号 :