

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461231

研究課題名(和文) エクソソーム内microRNAを活用した次世代腎臓病バイオマーカーと治療法の開発

研究課題名(英文) Development of next generation kidney disease biomarker and therapy using microRNA in exosome

研究代表者

堀野 太郎 (Horino, Taro)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・講師

研究者番号：90448382

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ループス腎炎モデルおよびループス腎炎患者・IgA腎症患者の腎組織よりバイオマーカー候補miRNAを同定した。
候補miRNAのうちmiR-26aに関してPodocin、Synaptopodinの発現を介してpodocyte障害に関与していることを明らかにし、尿中miR-26a排泄量がループス腎炎で有意に高値となり診断バイオマーカーとして有用である可能性を明らかとした。

研究成果の概要(英文)：Biomarker candidate miRNA was identified from kidney tissue of lupus nephritis model and patients with lupus nephritis or IgA nephropathy.
We clarified that miR-26a is involved in podocyte disorder via expression of Podocin and Synaptopodin with respect to miR-26a, and urinary miR-26a excretion becomes significantly high in lupus nephritis and is useful as a diagnostic biomarker.

研究分野：腎臓

キーワード：microRNA エクソソーム ループス腎炎 IgA腎症

1. 研究開始当初の背景

現在、透析を必要とする末期腎不全患者数は、世界中で 20 年前の 5 倍の 210 万人超で、うち 1/7 を我が国が占め、さらに今後も増加することが予想される。

腎臓病臨床において、末期腎不全を未然に防ぎ透析患者数を抑制することは最重要課題であり、そのためには原疾患の慢性腎臓病(CKD)、急性腎障害(AKI)を早期に診断、治療することが必要不可欠である。

現在の腎障害早期診断バイオマーカーは、腎病理像を反映してはならず腎病理診断には腎針生検が必要である。

腎病理診断による組織重症度の違いで治療方針や腎長期予後が大きく異なるが、腎針生検は高侵襲な検査で患者の負担が大きく頻回な再検査は困難で、片腎など検査適応外の症例も存在するため診断・治療の遅延が起こりうる。

したがって、腎針生検に代わる低侵襲で、適時に腎病理変化を診断し適切な治療介入を可能とする指標が切望される。

2. 研究の目的

申請者は、米国国立衛生研究所(NIH)で慢性腎臓病(CKD)や急性腎障害(AKI)のバイオマーカーを研究してきた。

申請者は尿中エクソソーム内 microRNA(miRNA)の最適な抽出法を、世界に先駆けて開発した。従来の腎臓病バイオマーカーは、病態形成後の状態を反映するのみであった。

しかし、本研究では新規クラス RNA である miRNA と、miRNA を安定状態で輸送する担体であるエクソソームを活用することで、病態形成以前に CKD や AKI の発症を予測することができ、腎病

理組織診断をも可能とする次世代診断法を確立する。

また、miRNA の siRNA とエクソソーム細胞間輸送系を応用したまったく新規の腎臓病治療法を開発する。

3. 研究の方法

腎臓内・尿中 miRNA と腎病理組織像の相関を解析し、バイオマーカーとして有用性を明らかにする。

さらにエクソソーム・antagomiR を活用した新規治療法の開発の基礎研究を行う。

1) 腎臓病特異的 miRNA の同定: ヒト・モデルマウスでそれぞれ健常群と疾患群の腎臓内・尿中 miRNA を網羅的に解析、両群間で有意な差を示すバイオマーカー候補 miRNA を選抜する。

2) 腎病理組織と miRNA の相関の解析: 疾患群で、バイオマーカー候補 miRNA と腎機能・病理組織の変化の相関関係を解析し、miRNA が制御する病態を明らかにする。

3) miRNA の作用機序の解析: miRNA の下流の因子が病態を制御する機序を解析する。

4) antagomiR の投与効果の解析: 腎疾患モデルマウスに対して antagomiR(miRNA 相補鎖)による siRNA の治療効果を明らかにする。さらに antagomiR 封入エクソソームを作成する。

4 . 研究成果

ループス腎炎モデルおよびループス腎炎患者・IgA 腎症患者の腎組織よりバイオマーカー候補 miRNA を同定した。

候補 miRNA のうち miR-26a に関して Podocin、Synaptopodin の発現を介して podocyte 障害に関与していることを明らかにし、尿中 miR-26a 排泄量がループス腎炎で有意に高値となり診断バイオマーカーとして有用である可能性を明らかとした。

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 4 件)

Ichii O, Horino T. MicroRNAs associated with the development of kidney diseases in humans and animals. J Toxicol Pathol, 2018, 23-24, 査読有, doi:10.1293/tox.2017-0051

Ichii O, Ohta H, Horino T, Nakamura T, Hosotani M, Mizoguchi T, Morishita K, Nakamura K, Hoshino Y, Takagi S, Sasaki N, Takiguchi M, Sato R, Oyamada K, Kon Y. Urinary exosome-derived microRNAs reflecting the changes of renal function and histopathology in dogs. scientific Reports, 2017, 7:40340, 査読有, doi: 10.1038/srep40340

Otomo K, Horino T, Miki T, Kataoka H, Hatakeyama Y, Matsumoto T, Hamada-Ode K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Terada Y, Okuhara Y. Serum uric acid level as a risk factor for acute kidney injury in hospitalized patients: a retrospective database analysis using the integrated medical information system at Kochi Medical School hospital. Clin Exp Nephrol, 2016, 20:235-43, 査読有, doi: 10.1007/s10157-015-1156-5

Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Horino T, Kimura J, Nakamura T, Matsumoto M, Toi M, Kon Y. Decreased miR-26a expression correlates with the progression of podocyte injury in autoimmune

glomerulonephritis. Plos one, 2014, 9: e110383, 査読有, doi: 10.1371/journal.pone.0110383.

〔学会発表〕(計 3 件)

Taro Horino, Yutaka Hatakeyama, Hiromi Kataoka, Tatsuki Matsumoto, Kazu Ode, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Yoshio Terada, Yoshiyasu Okuhara. Incidence of acute kidney injury among patients with chronic kidney disease: a single-center retrospective database analysis. Kidney Week, American Society of Nephrology (国際学会), 2015.

Kazu Hamada, Tatsuki Matsumoto, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Taro Horino, Yoshio Terada. MicroRNA-34a Is Up-Regulated in Acute Kidney Injury and by Aging and Regulates PNUITS (PPP1R10) Expression and Apoptosis of Renal Tubular Cells In Vitro and In Vivo. ASN Kidney Week 2014, 2014.

Junpei Kimura, Osamu Ichii, Tepei Nakamura, Taro Horino, Saori Otsuka, Yasuhiro Kon. Toll-Like Receptor 8 Contributes to Podocyte Injury in Murine Autoimmune Glomerulonephritis. ASN Kidney Week 2014, 2014.

〔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

堀野 太郎 (HORINO, Taro)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医

学部門・講師

研究者番号：90448382