

令和元年6月3日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09616

研究課題名(和文)尿細管特異的保護機構発現による腎疾患の新規治療法開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutic approaches for kidney diseases by protection specific for tubular epithelium

研究代表者

杉山 斉 (Sugiyama, Hitoshi)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：60325090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：腎線維化の進展において尿細管上皮細胞は重要な役割を果たしている。その主体となる分泌因子については全く不明である。TFF3(トレフォイルファクター3)は約7kDaの小ペプチドで、粘膜修復因子として、消化管のみならず、腎臓を含む全身臓器に分布している。慢性腎臓病(CKD)216名の検討では、尿中TFF3濃度はCKDステージの進行を有意に予測し、腎機能予後を予測する有用なバイオマーカーであることを証明した(Biomed Res Int 2018)。さらに、IgA腎症において腎組織TFF3のmRNA発現と腎線維化の程度が有意に相関することを明らかにした(Nephrology 2018)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病のうちIgA腎症における腎線維化の進展機序を、腎尿細管上皮のトレフォイルファクター(TFF3)発現の観点から明らかにした。慢性腎臓病の腎機能低下を予測するバイオマーカーとしての意義について、尿中TFF3排泄亢進の観点から証明した。これら研究成果は、国内外において初めて報告された独創的な研究成果であり、TFF3発現制御による腎線維化に対する新規治療法開発につながる知見である。

研究成果の概要(英文)：Trefoil factor 3 (TFF3) is a small peptide that is involved in mucosal protection. The renal TFF3 mRNA expression was significantly associated with the tubulointerstitial fibrosis in IgA nephropathy (IgAN). Immunostaining of the renal specimen revealed that TFF3 was located in the renal tubular epithelial cells. The TFF3 located in the renal tubular epithelial cells may play a role in the progression of tubulointerstitial fibrosis in IgAN patients. Moreover, we determined the urine TFF levels using peptide-specific ELISA and performed a prospective cohort study. In 216 chronic kidney disease (CKD) patients, the urine TFF3 levels significantly increased with the progression of CKD stages. The Kaplan-Meier survival analysis demonstrated that patients with a higher TFF3 alone, or in combination with macroalbuminuria, had a significantly worse renal prognosis. The data suggested that urine TFF3 is associated with renal progression and the outcomes in patients with CKD.

研究分野：腎臓学

キーワード：尿細管上皮 腎線維化 トレフォイルファクター

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

トレフォイルファクター (TFF) は、Pancreatic spasmodic polypeptide として発見された小分子量 (7-12 kDa) の分泌型ペプチドである (Thim Regul Pept 1982)。Trefoil motif “three-leaf” structure すなわちクローバー状構造を有し、CX9-10CX9CX4CCX10C の 1-5, 2-4, 3-6 の部位で Cys-Cys 結合する。消化管粘膜をはじめとする各種の粘液産生上皮に発現し、mucin とともに粘膜の恒常性維持、傷害修復過程に重要な役割を果たす。粘液ゲル層では mucin と共同し粘液ゲルの安定性と強度を高めることで消化管粘膜傷害から防御し、上皮細胞の遊走促進作用により消化管上皮傷害の修復に関与する (Plaut New Engl J Med 1997)。TFF Family のうち TFF1 (pS2) は胃粘膜 (gastric antrum, Brunner’s gland)、TFF2 (SP, spasmodic peptide) は胃粘膜 (gastric antrum, Brunner’s gland)、TFF3 (ITF, intestinal trefoil factor) は主として下部消化管に発現する。腎尿管上皮における TFF 研究は端緒にすぎたばかりである。特にヒト腎疾患における TFF 発現とその意義、尿管上皮特異的過剰発現による障害からの防御機構については全く不明である。その臨床的意義やバイオマーカー開発、TFF 発現調節による新規治療戦略の開発を行うことは新規性があり、非常に重要な課題であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、腎尿管上皮細胞において TFF3 発現増強による、慢性腎臓病の腎線維化に対する新たな治療戦略の開発を行うことを目的とする。まず TFF3 のヒト腎尿管上皮細胞における発現と線維化との関連を証明する。次に遺伝子改変動物を用いて、腎尿管障害および線維化に対する防御機構を明らかにする。ヒト腎疾患における病態解析を起点にして、動物実験モデルを用いた機序解析まで行い、腎尿管上皮 TFF 過剰発現による腎線維化に対する新規治療戦略を開発し、増加する慢性腎臓病の治療への貢献を図る。

3. 研究の方法

平成 28 年度は、ヒト腎疾患におけるトレフォイルファクター (TFF) 発現の意義、すなわちヒト腎疾患におけるトレフォイルファクター TFF 発現の同定と尿管間質障害における発現の意義、腎線維化との関連の検討を行った。平成 29～30 年度は、実験系における検討、すなわち近位尿管特異的過剰発現動物を用いた尿管保護および腎線維化抑制機構の解明、および近

位尿細管トレフォイルファクター分子制御機構の解明、を行った。3年間でヒト腎疾患における病態解析から動物実験モデルにおける腎尿細管上皮のトレフォイルファクター制御機構の解明まで一連の研究を行った。

4. 研究成果

腎線維化の進展において尿細管上皮細胞は重要な役割を果たしている。その主体となる分泌因子については全く不明である。TFF3 (トレフォイルファクター3) は小ペプチドで、粘膜修復因子として、消化管のみならず、腎臓を含む全身臓器に分布している。慢性腎臓病 (CKD) 216名の検討では、尿中 TFF3 濃度は CKD ステージの進行を有意に予測し、腎機能予後を予測する有用なバイオマーカーであることを証明した (Yamanari Biomed Res Int 2018)。さらに、IgA 腎症において腎組織 TFF3 の mRNA 発現と腎線維化の程度が有意に相関することを明らかにした (Tanaka Nephrology 2018)。

慢性腎臓病のうち IgA 腎症における腎線維化の進展機序を、腎尿細管上皮のトレフォイルファクター (TFF3) 発現の観点から明らかにした。慢性腎臓病の腎機能低下を予測するバイオマーカーとしての意義について、尿中 TFF3 排泄亢進の観点から証明した。これら研究成果は、国内外において初めて報告された独創的な研究成果であり、TFF3 発現制御による腎線維化に対する新規治療法開発につながる知見である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

Tanaka K, Sugiyama H, Yamanari T, Mise K, Morinaga H, Kitagawa M, Onishi A, Ogawa-Akiyama A, Tanabe K, Eguchi J, Ohmoto Y, Shikata K, Wada J. Renal expression of trefoil factor 3 mRNA in association with tubulointerstitial fibrosis in IgA nephropathy. Nephrology (Carlton). 2018 Sep;23(9):855-862. doi: 10.1111/nep.13444. 査読有り

Yamanari T, Sugiyama H, Tanaka K, Morinaga H, Kitagawa M, Onishi A, Ogawa-Akiyama A, Kano Y, Mise K, Ohmoto Y, Shikata K, Wada J. Urine Trefoil Factors as Prognostic Biomarkers in Chronic Kidney Disease. Biomed Res Int. 2018 Apr 3;2018:3024698. doi: 10.1155/2018/3024698. 査読有り

Ogawa-Akiyama A, Sugiyama H, Kitagawa M, Tanaka K, Onishi A, Yamanari T, Morinaga H, Uchida HA, Nakamura K, Ito H, Wada J. Serum cystatin C is an independent biomarker associated with the renal resistive index in patients with chronic kidney disease. PLoS One. 2018 Mar 7;13(3):e0193695. doi: 10.1371/journal.pone.0193695. 査読有り

Tanaka K, Kitagawa M, Onishi A, Yamanari T, Ogawa-Akiyama A, Mise K, Inoue T, Morinaga H, Uchida HA, Sugiyama H, Wada J. Arterial Stiffness is an Independent Risk Factor for Anemia After Percutaneous Native Kidney Biopsy. Kidney Blood Press Res. 2017;42(2):284-293. doi: 10.1159/000477453. 査読有り

〔学会発表〕(計1件)

田中景子、杉山 斉、山成俊夫、秋山愛由、大西章史、北川正史、森永裕士、菊本陽子、井上達之、和田 淳．血清と尿中 TFF3 の上昇は、間質性腎炎の線維化と相関する．第 59 回日本腎臓学会学術総会．2016 年 6 月 18 日(神奈川県、横浜市)．

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等：該当なし

6．研究組織

(1)研究分担者：該当なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：田中 景子、山成 俊夫

ローマ字氏名：(TANAKA, Keiko)(YAMANARI, Toshio)