

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：16101
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K10143
研究課題名(和文) Wntシグナルと(プロ)レニン受容体の制御による糸球体病態機序解明と治療戦略

研究課題名(英文) The role of Wnt and (pro)renin receptor signal in progressive nephritis

研究代表者
漆原 真樹 (URUSHIHARA, Maki)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：50403689
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：レニン・アンジオテンシン系の新しい経路である(プロ)レニン受容体を介したこれまでに見られなかった糸球体障害の病態機序を検討した。ラット進行性腎炎モデルでは(プロ)レニン受容体の発現が増強しており、Wntシグナルも同様であった。さらに培養糸球体細胞実験からWntシグナルを介した(プロ)レニン受容体の糸球体の炎症に関与するサイトカイン産生が明らかとなった。これらの作用機序は腎炎における糸球体障害に対する新たな治療戦略の一つとなり得ると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果は腎炎が進展する新しい機序を解明したものであり、これらの研究成果を元に従来にないより効果的な治療法が開発されれば腎炎による腎機能悪化を防ぐことができる。人工透析や腎移植に進行する患者に健康な生活をしてもらうことにより医療費を抑制するとともに社会貢献にもつながると期待できる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the novel mechanism of glomerular injury via (pro)renin receptor in renin-angiotensin system activation. We found that the expression levels of (pro)renin receptor and Wnt signal in glomeruli are elevated during the course of rat progressive nephritis model. In addition, cultured mesangial cells showed the increased inflammatory cytokine through (pro)renin receptor with Wnt signaling. Those results suggest that the focus on the mechanism in (pro)renin receptor would provide the effective therapeutic strategy in progression of glomerulonephritis.

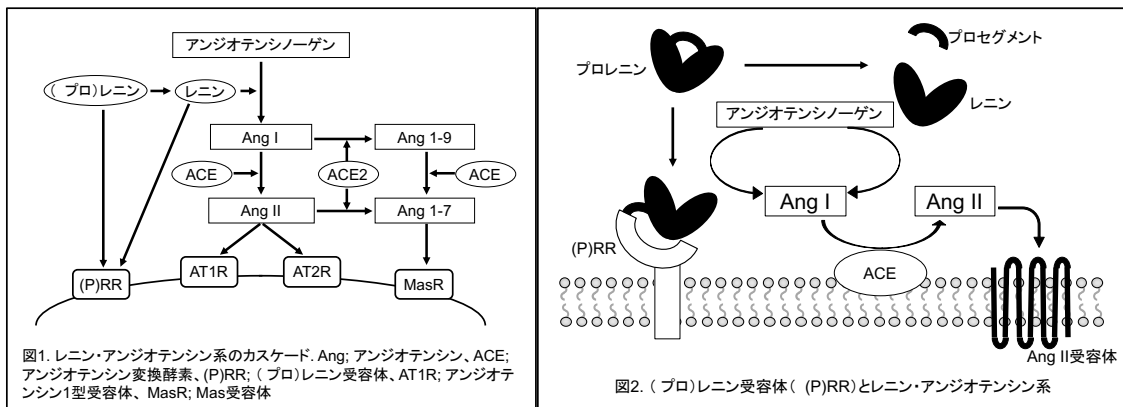
研究分野：内科系臨床医学

キーワード：レニン 進行性腎炎 Wnt

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全身の血圧および水分電解質調節においてレニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system: RAS) は最も重要な制御機構のひとつである。RAS の活性化は高血圧だけでなく慢性腎臓病の進展に関与しており RAS 阻害薬は腎障害進行抑制作用を目的として臨床の現場で広く用いられている。基質であるアンジオテンシノーゲンが分解され生理活性を持つアンジオテンシン II に変換されて受容体に結合する古典的な経路のほかに、近年は律速酵素であるレニンとその前駆体プロレニンに対する受容体 ((pro)renin receptor: (P)RR) を介した従来の RAS にはみられなかった新しい機能が注目されている (図 1, 2)。また Wnt シグナルは慢性腎臓病の進展において注目されている分子でありこれまでに腎間質線維化の病態機序で多くの報告がされている。しかし、糸球体病変においては不明な点が多い。



そこで本研究では (P)RR を介した Wnt シグナルにより制御される糸球体腎炎の病態機序を解明し、そこからより新しいより効果的で優れた治療方法を探求する。

2. 研究の目的

本研究では糸球体細胞内での Wnt シグナルに着目し、RAS の新しい径路である (プロ)レニン受容体 ((pro)renin receptor: (P)RR) を介したこれまでにない糸球体障害の病態機序解明や新しい治療法の開発を目的とする。そのために進行性腎炎モデルにおける Wnt シグナルや (P)RR の発現変化や培養糸球体細胞での Wnt シグナルと (P)RR による細胞動態とその役割を明らかにすることを具体的な研究目標とする。

3. 研究の方法

(1) ラット進行性腎炎モデルにおける (P)RR と Wnt シグナルの発現変化

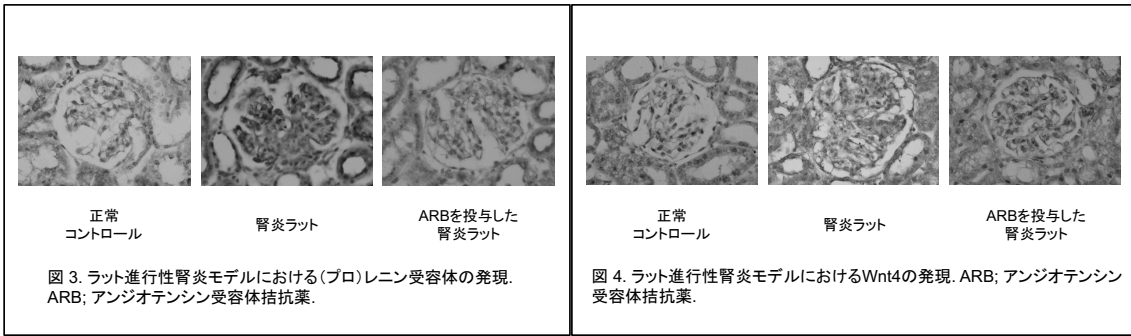
生後7週齢の雄SDラットの片腎を摘出し、抗Thy1.1抗体を尾静脈から投与し、進行性メサンギウム増殖性腎炎モデルを作成した。腎炎惹起後、8週目に腎臓を摘出し、パラフィン包埋切片を作成した。さらに治療群としてアンジオテンシン受容体拮抗薬を投与したラットも同時に作成した。そして、正常ラット、腎炎ラット、治療介入ラットの腎組織における (P)RR, Wnt4 の発現を評価した。

(2) (プロ)レニン刺激による培養ラット糸球体メサンギウム細胞の検討

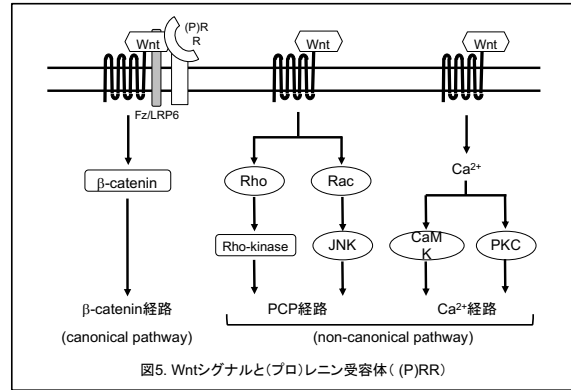
ラットから摘出した腎臓から糸球体を単離しメサンギウム細胞を培養する。(プロ)レニンによる刺激を与えマクロファージ遊走因子である MCP-1 の発現をリアルタイム PCR 法で評価した。さらに siRNA 法を用いて (P)RR や Wnt4 を特異的にノックダウンした細胞での発現や β カテニンの阻害薬である XAV939 を投与した際の MCP-1 発現も検討した。

4. 研究成果

抗Thy1.1抗体を尾静脈から投与したラットは正常コントロールに比して高度の蛋白尿を認めており腎炎が惹起されていると考えられた。また、8週目に摘出した腎組織において糸球体メサンギウムの増殖性変化が認められた。特異抗体を用いた免疫染色で (P)RR は腎炎ラットで過剰発現しており、治療介入したラットではその発現が抑制されていた (図3)。さらに Wnt4 も同様に腎炎ラットで発現が増強し、治療介入したラットでその発現が抑制されていた (図4)。



培養ラットメサンギウム細胞による検討では(プロ)レニンによる刺激によって発現が増加していたMCP-1が(P)RR特異的siRNAにより抑制されていた。さらにWnt4特異的siRNAでも同様であった。さらにWntシグナル伝達を制御するβカテニン(図5)の阻害薬であるXAV939を投与すると同様にMCP-1の過剰発現が抑制されていた。



これらの結果から、進行性腎炎における(P)RR-Wntシグナル経路を介したMCP-1発現による新しい腎炎病態機序が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	香美 祥二 (KAGAMI Shoji) (00224337)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	