

# 平成25年度(基盤研究(S))研究概要(採択時)

## 【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学)



### 研究課題名 WNK シグナルによる塩分ストレス応答の分子病態解明と治療法の開発

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

うちだ しんいち  
内田 信一

研究分野: 医歯薬学

キーワード: 塩分ストレス、高血圧

#### 【研究の背景・目的】

塩分ストレスが身体に与える影響についての研究は古くからある研究課題であるが、最近高塩食が高血圧以外にも引き起こす病態(癌、炎症、神経疾患など)に注目が集まっている。近年 WNK キナーゼのように1分子で塩分感受性高血圧症(偽性低アルドステロン症 II 型、PHAII)を引き起こすような重要な分子が同定され、病態を分子レベルで説明できるようになった。塩分感受性自体が心血管イベントの危険因子である事を考慮すると、塩分ストレスの影響を、改めて分子レベルにまで掘り下げて、かつ生体レベルで包括的に解き明かす研究が今求められていると思われる。

本研究では、塩分ストレスが血圧・体液恒常性維持機構の破綻のみならず、全身の臓器障害を引き起こす分子病態を解明し、それに基づいた治療法の開発を行う事を目的とする。

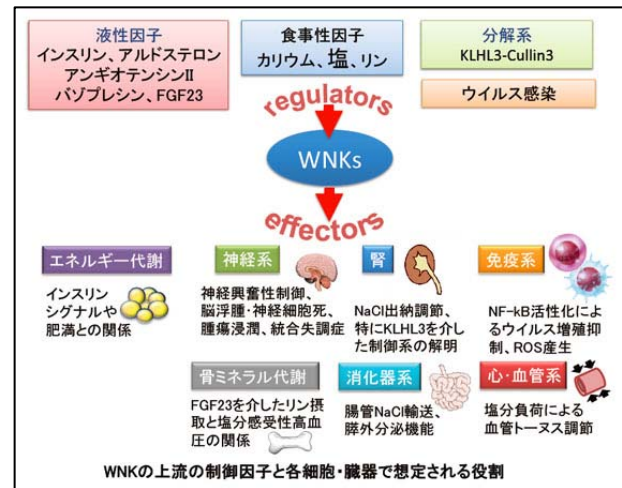
#### 【研究の方法】

我々は WNK キナーゼの基質として、SPAK と OSR1 キナーゼを同定し、さらにそれらのキナーゼの基質として Slc12a 輸送体ファミリーが存在することを明らかにしてきた。特に PHAII では、WNK4 の変異によりこのシグナル系が活性化され、Slc12a3 (サイアザイド感受性 NaCl 共輸送体、NCC) が腎臓遠位尿細管で恒常的に活性化される事が塩分感受性を引き起こす病態であることを明らかにし<sup>1)</sup>、最近さらに、WNK4 の変異が WNK4 の KLHL3-Cullin3 複合体による Ub 化障害をきたすことで WNK-OSR1/SPAK-NCC 系を恒常的に活性化している可能性を報告した<sup>2)</sup>。

本研究では、これらのシグナル系にかかわる分子の遺伝子改変マウスの解析を軸として、

- ① この系のさらなる制御因子を明らかにすることで塩分感受性を惹起する因子を解明する。すでにインスリンがこの系の強力な制御因子であり、メタボリック症候群における塩分感受性発生の機序として報告した。
- ② WNK キナーゼの各臓器での役割を解明し、PHAII のように系が活性化した際の病態を探ることで、塩分感受性が亢進する際に各臓器で並行して発生する病態を解明する。この過程で、塩分ストレスが腎臓を含めた全身の臓器機能に与えるごく初期からの影響を解明でき、塩分ストレスに対するバイオマーカーや創薬の標的的探索につながる。

- ③ 腎機能障害を上記モデルに負荷し、上記病態に与える変容を解析し、慢性腎臓病における臓器連関を媒介する因子を明らかにする。
- ④ 上記の研究で明らかになる新たな創薬ターゲットとともに WNK シグナル伝達系(等)の阻害薬の探索をケミカルライブラリースクリーニングにより行う。



#### 【期待される成果と意義】

本研究に進展により、塩分ストレスのもたらす新たな病態の理解とそれに基づいた治療法が明らかになる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Yang SS, Uchida S et al. Molecular pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II: generation and analysis of a Wnk4 D561A/+ knock-in mouse model. *Cell Metab.* 5:331-344, 2007.
2. Wakabayashi M, Uchida S et al. Impaired KLHL3-mediated ubiquitination of WNK4 causes human hypertension. *Cell Rep.* 3(3):858-68, 2013.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度  
150,200 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.tmd.ac.jp/grad/kid/kid-J.htm>