



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 2 年 11 月 26 日

岡 山 大 学

タンパク尿を防ぐ！“血液ろ過”細胞のしくみを解明

～新規の腎臓病治療の標的タンパクの可能性～

◆発表のポイント

- ・血液を『ふるい』にかけ、必要なタンパク質をこしとる装置に必要な鍵タンパク・ダイナミン1^{注1}を発見しました。
- ・ダイナミン1は、腎臓系球体上皮細胞（ポドサイト）^{注2}がつくる『ふるい』の骨組み（微小管）を束ね『ふるい』機能をサポートします。
- ・ダイナミン1をターゲットに、『ろ過』細胞の機能を保ち、タンパク尿の進行や慢性腎臓病^{注3}の進行を抑止できる可能性があります。また、腎臓病の発症機序やその新規治療法への応用が期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）生化学分野の山田浩司准教授、竹居孝二教授らのグループは、腎臓においてタンパク尿を防ぐ“血液ろ過”細胞に重要なタンパク質「ダイナミン1」を発見しました。研究成果は、米国科学雑誌「*The FASEB Journal*」; ファセブジャーナル 12月号：2020年11月24日」に掲載され、本論文が12月号の表紙に選ばれました。

腎臓は、血液をろ過し、タンパク質を体内に留め、不要な水分や老廃物を尿として体外へ排泄する器官です。血液ろ過は腎臓の糸球体^{注4}で行われ、糸球体の血管の周りをまんべんなく覆うポドサイトが『ふるい』の役割をします。ポドサイトは突起を多数もち、隣のポドサイトの突起とジッパー状の噛み合わせをつくり、タンパク質など大きな分子を漏らさないようにしています。糖尿病や高血圧などにより、ポドサイトが傷ついて萎縮、脱落すると『ふるい』が壊れ、タンパク質が漏れ出てタンパク尿が発生します。タンパク尿の進行は慢性腎不全^{注5}の進行につながるため、いかに、ポドサイトを安定させてタンパク尿をおさえるかが治療のカギとなります。

私たちの発見したダイナミン1をターゲットに、腎臓での血液ろ過機能の低下を防ぎ、タンパク尿の進行や慢性腎臓病の進行を抑止できる可能性があります。また、腎臓病の発症機序やその新規治療法への応用が期待されます。

◆研究者からのひとこと

タンパク尿の進行は、さらなる腎臓機能の低下につながります。本研究の結果から血液の『ふるい』機能を長く維持できるような創薬、治療法の開発を目指し、いち早く患者さんに役に立つような研究ができるように頑張ります。



山田准教授



PRESS RELEASE

ポドサイトはユニークな形をした細胞ですが、ポドサイトがろ過細胞として働くためにはその形態が不可欠です。どのようにしてあの芸術的なカタチが造られるのか、今後解き明かして行きたいと思います。



竹居教授

■発表内容

<背景>

日本では、約1,330万人の患者さんが慢性腎臓病に罹患していると言われていています（慢性腎臓病診療ガイド、2012年）。これは、20歳以上の成人の8人に1人に、この病気が発見されるということになります。慢性腎臓病の悪化により、患者さんが人工透析に移行する場合も多くみられ、病態の発症・進行をおさえることがきわめて重要です。血液中には、体が必要とする多くのタンパク質がありますが、腎臓糸球体にあるポドサイトという細胞が血液を『ふるい』にかけて尿への排出を防止しています（図1）。ポドサイトは、多数の突起を規則的に噛み合わせ、緻密な血液の『ふるい』を作っています。高血圧、糖尿病などによりポドサイトが傷つくと、この『ふるい』が壊れてタンパク尿が発生します。多大なタンパク尿は、腎臓の機能低下につながる事が知られています。しかし、ポドサイトの障害により、壊れた『ふるい』を回復させる有効な薬剤や治療法はありません。

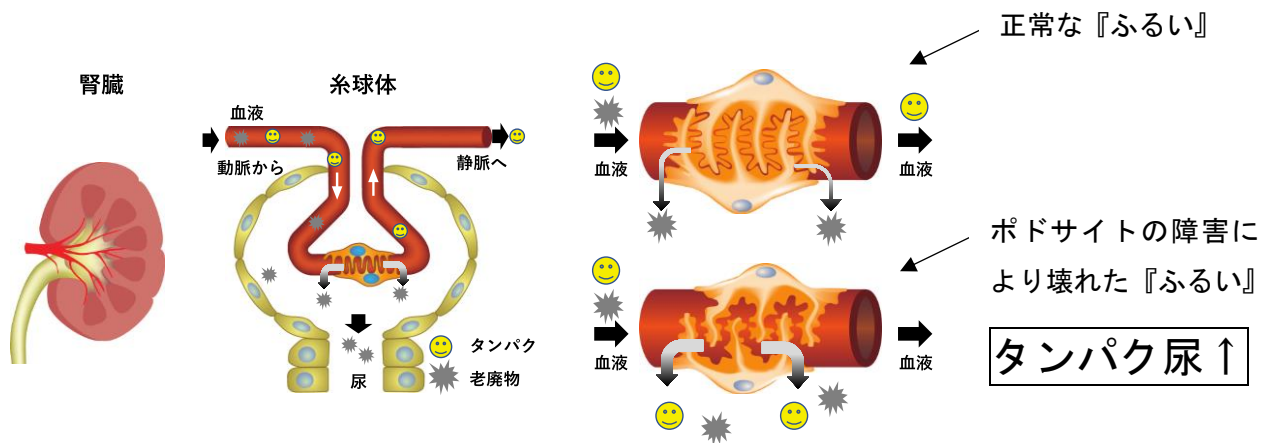


図1：腎臓で血液の『ふるい』によって、タンパク尿が防止される仕組み

<研究成果の内容>

共同研究者の米国 Yale 大学の Ishibe 博士らがダイナミン1と2をノックアウト^{注6}したポドサイトを持つマウスを作製しました。このマウスは高度のタンパク尿を発生します。そこで、私たちの研究グループは、血液の『ふるい』機能にダイナミン1がどのように関わるのかを調べました。まず、ラット腎臓でダイナミン1の分布を免疫化学的に調べ、ポドサイトに存在することを確認しました。続いて、マウスポドサイトを用いてダイナミン1

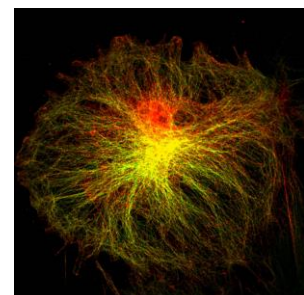


図2：培養したマウスポドサイトでのダイナミン1（赤色）、微小管（緑）の分布。ダイナミン1と微小管の束がとも放射状に存在している。一緒に存在しているところは黄色になる。

PRESS RELEASE

の細胞内分布を調べました。ダイナミン1は、ポドサイトの中心部から、まっすぐ放射状に分布し、その先の細胞の突起まで存在していました。興味深いことに、ポドサイトの骨組みタンパク（微小管）の束とダイナミン1が同じ分布を示しました（図2）。

ダイナミン1の機能を調べるため、RNAiという方法で、ダイナミン1タンパク質をポドサイトからなくしました。この細胞では、微小管の束が解けて突起がうまく作れなくなりました（図3）。同様に、ダイナミン1と2のノックアウトマウスから単離したポドサイトも突起をつくれなくなりました（図4）。

これらの結果は、ダイナミン1が微小管の束を作ることで、ポドサイトの突起の形成をサポートしていることを示しています。この突起がつくる枠組みが『ふるい』の機能を保つために大切だと考えられます（図5）。

本研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・腎・免疫・内分泌代謝内科学、岡山大学病院・新医療研究開発センター、千葉大学大学院医学研究院腎臓内科学、徳島大学大学院医歯薬学研究部、愛媛大学プロテオサイエンスセンター、米国 Yale 大学医学部腎臓内科との共同研究で行われました。

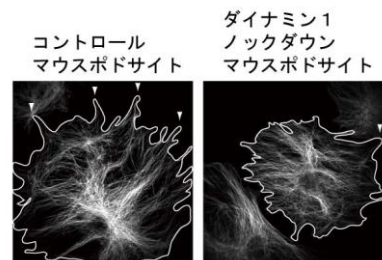


図3：ダイナミン1のノックダウン^{注7}による微小管の変化と突起の減少。マウスポドサイトでダイナミン1をノックダウンすると、微小管の束が少なくなるとともに、突起が減少する。写真は微小管を染色している。矢頭は、突起、白線は細胞の輪郭を示している。

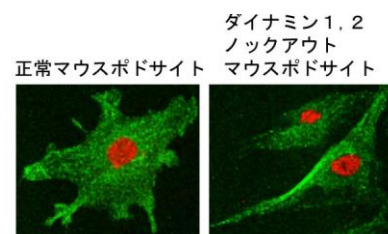


図4：ダイナミン1、2のノックアウトによる突起の減少。ダイナミン1、2ノックアウトマウスから単離されたポドサイトは、『ふるい』の基礎となる突起をつくれな。写真は、微小管（緑）、ポドサイトであることを示すWT1（赤）で染色している。

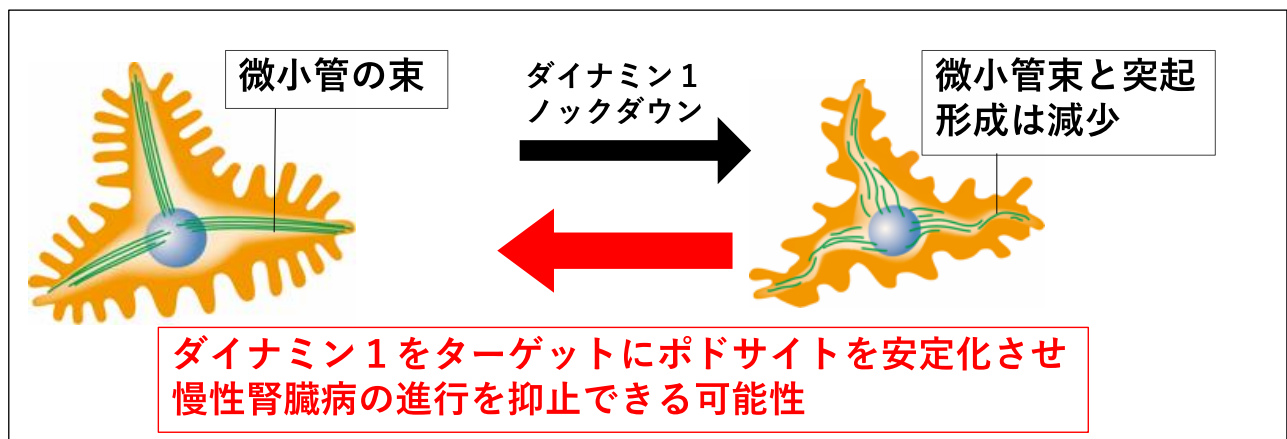


図5：ダイナミン1による『ふるい』機能のサポートの仕組み。

<社会的な意義>

腎臓系球体での血液の『ふるい』をつくる仕組みの解明は、タンパク尿を抑制するための創薬や新規治療法の開発につながります。本研究から得られたダイナミン1の知見をもとに、ポドサイト障害による『ふるい』能力の低下を最小限にとどめ、タンパク尿の進行を抑制する展開が期待されます。ダイナミン1をターゲットにして、新薬の開発につなげたいと考えています。



PRESS RELEASE

■論文情報

論文名 : Dynamin 1 is important for microtubule organization and stabilization in glomerular podocyte 邦題名「ダイナミン1は、腎臓系球体ポドサイトでの微小管の配向と安定化に重要である」

掲載紙 : *The FASEB Journal*

著者 : The Mon La, Hiromi Tachibana, Shun-Ai Li, Tadashi Abe, Sayaka Seiriki, Hikaru Nagaoka, Eizo Takashima, Tetsuya Takeda, Daisuke Ogawa, Shin-Ichi Makino, Katsuhiko Asanuma, Masami Watanabe, Xuefei Tian, Shuta Ishibe, Ayuko Sakane, Takuya Sasaki, Jun Wada, Kohji Takei, Hiroshi Yamada

DOI : 10.1096/fj.202001240RR

URL : <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.202001240RR>

■研究資金

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金の支援を受けて実施しました(19H03225, 17K08808, 19K07084)。また、愛媛大学プロテオサイエンスセンターとの共同研究による支援もを受けて実施しました。

■補足・用語説明

・注1 ダイナミン1

ダイナミンは、細胞内小胞輸送を担うタンパク質ファミリーであり、細胞の外の物質を中に取り込んだり(エンドサイトーシス)、細胞内小器官の分裂、アクチンや微小管を含む細胞骨格の調節など様々な細胞機能に関与しています。ダイナミン1は、主に神経系に存在しており、小胞形成に関与していることがわかっています。

・注2 糸球体上皮細胞(ポドサイト)

糸球体上皮細胞(ポドサイト)は、糸球体を構成する細胞の一つです。多数の突起を細胞の外側に出して、隣り合うポドサイト同士で、その突起を規則的に噛み合わせながら、基底膜を介して毛細血管を覆っています。この噛み合わせが、血液からタンパク質をこしとる『ふるい』として機能します。ポドサイトが傷つくと『ふるい』装置が壊れてタンパク尿が発生します。

・注3 慢性腎臓病

米国腎臓財団から提唱された概念です。慢性腎臓病とは、糸球体濾過量で表される腎機能の低下が3カ月以上持続するか、腎臓の障害を示唆する所見が3カ月以上にわたって持続するものをすべて含む病態を指します。



PRESS RELEASE

・注4 糸球体

腎臓にあるたくさんの血管が集まって球状に見える器官です。糸球体に入った血液は『ふるい』にかけられ不要な水分、老廃物が除かれます。この水分、老廃物は、尿とともに排出されます

・注5 慢性腎不全

腎臓の血液をろ過して老廃物を取り除く機能が数カ月から数年をかけて徐々に低下していく病気を指します。

・注6 ノックアウト

特定のタンパク質をコードする遺伝子配列を破壊して遺伝子の発現を抑制します。特定遺伝子をノックアウトしたマウスは、表現型を調べることでそのタンパク質の生理機能を解析することができます。

・注7 ノックダウン

タンパク質のメッセンジャーRNA の相補な短い RNA を細胞内に導入し、RNA 干渉により遺伝子の発現を抑制する方法です。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生化学分野
准教授 山田 浩司

(電話番号) 086-235-7125

(FAX) 086-235-7126

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生化学分野
教授 竹居 孝二

(電話番号) 086-235-7120

(FAX) 086-235-7126



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。