



腎臓病進行を抑制する方法を発見

糸球体に現れるデンドリンの核移行抑制が腎臓病進行を遅らせる

千葉大学大学院医学研究院 浅沼克彦 教授、大学院医学薬学府の博士後期課程大学院生 Maulana A. Empitu (研究開始当時)らの研究グループは、腎臓の糸球体足細胞に発現するデンドリンという蛋白質の細胞核への移動を抑制することが、慢性腎臓病の進行を遅らせることを発見しました。

この成果は、慢性腎臓病の進行を抑制する治療薬の開発につながることで期待されます。

本研究結果は、科学誌「アメリカ腎臓学会誌 (Journal of the American Society of Nephrology)」にて2023年5月3日オンライン公開されました。

■ 研究の背景

腎機能が徐々に悪化していく病気を慢性腎臓病といいます。日本の慢性腎臓病患者数は成人人口の約13%(1330万人)で8人に1人が慢性腎臓病ということになります。慢性腎臓病が進行すると血液透析が必要となりますが、現在34万人以上と多くの透析患者がいます。慢性腎臓病の進行には蛋白尿が深く関わっていることが知られており、蛋白尿発症のメカニズムを解明することが慢性腎臓病治療薬開発につながります。

腎臓は血液を濾過して体内で産生された老廃物を捨てる臓器です。腎臓の中で、糸球体^{注1)}という毛細血管の塊で血液を濾過して尿を作っていますが、その毛細血管を外側から支えている糸球体足細胞(以下、ポドサイト^{注2)})は、血清蛋白が尿中に漏れ出ないための最終バリアとして機能する重要な細胞です。つまり、ポドサイトが傷害を受けると蛋白尿が出現し、その障害が持続するとポドサイトは尿中に脱落し慢性腎臓病が進行し、最終的には血液透析という、腎臓の代わりに機械で老廃物を捨てる方法をとる必要が出てきてしまいます(図1)。

ポドサイト障害という現象は様々な腎疾患で認められる共通現象であり、ポドサイト障害を抑制することは慢性腎臓病治療につながることで考えられます。研究グループは以前の研究で、デンドリンという蛋白質がポドサイトにのみ発現していることを発見し、ポドサイトが傷害を受けると、デンドリンがポドサイトの核へと移動し、蛋白尿の増加など腎障害を促進することを見つけていました(Asanuma et. al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104, 10134-10139. 2007)。そこで、デンドリンの核への移動の分子メカニズムを解明し、その核への移動を抑制する方法を見つけることができれば、慢性腎臓病の進行を抑えることができるのではと考えて研究を行いました。

■ 研究の結果

以下の①~③の結果より、デンドリンの核への移動の分子メカニズムが判明し、核への移動を抑制する薬剤を投与するとポドサイト障害は抑制され、蛋白尿の減少だけでなくポドサイトの尿への脱落も減少し、腎障害が軽減されることがわかりました。

- ① デンドリンを発現しない(デンドリンノックアウト)マウスは、デンドリンを発現するマウスに比べて、慢性腎臓病を引き起こした際の蛋白尿や慢性腎臓病の進行スピードが軽減しました(図2)。
- ② デンドリンは、インポーチン^{注3)}と結合することにより、核へと輸

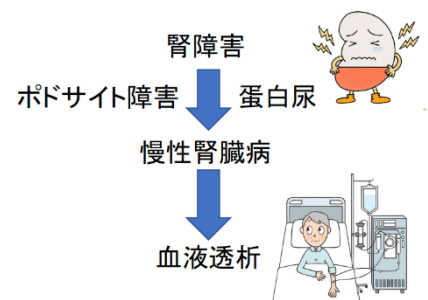


図1: さまざまな腎疾患でポドサイト障害が起き慢性腎臓病が進行していく

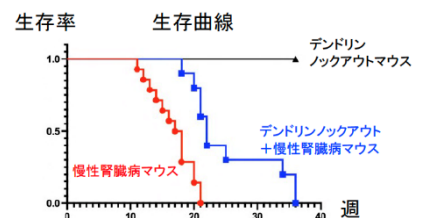


図2: 慢性腎臓病マウスは生後20週までに死亡するがデンドリンを持たないマウスは生存期間が伸びる

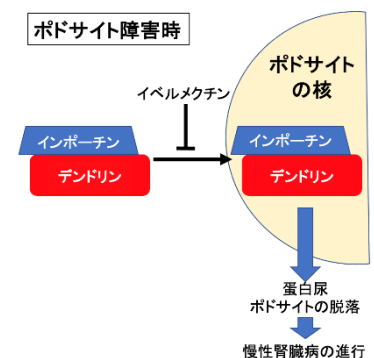


図3: ポドサイト障害が起きるとデンドリンはインポーチンと結合してポドサイト障害を促進するが、核移行阻害物質(イベルメクチン)は、デンドリンの核への移動を抑制し腎障害は軽減する。

送されることが判明しました。さらに、インポーチンの核への移動を阻害する物質（イベルメクチン^{注4)}は、デンドリンの核への移動も抑制することが分かりました。（図3）

- ③ 慢性腎臓病を引き起こしたマウスに、イベルメクチンを投与すると、蛋白尿とポドサイトの脱落が減少し腎障害が軽減しました。

■ 今後の展開：慢性腎臓病の治療薬の開発に向けて

本研究では、デンドリンの核への移動を抑制すると蛋白尿と腎障害が軽減することがわかりました。デンドリンの核への移動を直接阻害する物質を見つけることが慢性腎臓病の新たな治療薬となると考えられます。

■ 用語解説

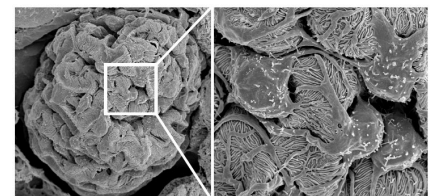
注1) 糸球体：腎臓で血液を濾過して尿を作る際に血液を濾過する部分を糸球体と言います。毛細血管の毛糸玉のような構造をしているので糸球体と名付けられました。（図4）

注2) 糸球体足細胞（ポドサイト）：腎臓における血液の濾過は、腎臓に存在する糸球体と呼ばれる場所で行われています。腎臓にある血管は枝分かれをくり返し、やがて毛細血管となってそれぞれが糸球体に入ります。糸球体の中では毛細血管から血液の成分が濾過されて尿が作られます。この時、血液中の蛋白が漏れ出さないように、毛細血管の表面を覆っている細胞がポドサイトです。

ポドサイトの数が減少すると血液中の蛋白が漏れだして蛋白尿が出ます。ポドサイト障害が持続すると、やがて糸球体そのものが壊れて、血液の濾過が十分に行えなくなり、腎機能が低下します。

注3) インポーチン：特定のアミノ酸配列を持つ蛋白質と結合し、細胞の核へその蛋白を運ぶ役割を担っています。

注4) イベルメクチン：寄生虫やダニ感染症の治療に使用される医薬品であり、COVID-19の治療効果についても話題になりました。長期投与できるのかどうかについては検討されておらず、現時点では慢性腎臓病に効果があるとは言えません。



毛細血管が集まって血液の濾過を行う糸球体
糸球体の毛細血管の上に細い足突起の噛み合わせ構造を作るポドサイト
日本臨床免疫学会誌38, p26-36, 2015引用改変

図4 走査電子顕微鏡で見た糸球体とポドサイト

■ 論文情報

論文タイトル：Inhibition of importin- α -mediated nuclear localization of dendrin attenuate podocyte loss and glomerulosclerosis.

著者：Maulana A. Empitu, Mitsuhiro Kikyo, Naritoshi Shirata, Hiroyuki Yamada, Shin-Ichi Makino, Ika N. Kadariswantiningsih, Masashi Aizawa, Jaakko Patrakka, Katsuhiko Nishimori, Katsuhiko Asanuma
雑誌名：**Journal of the American Society of Nephrology**

DOI：10.1681/ASN.0000000000000150

■ 研究資金について

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究（B）（18H02823）（23H02923）などの支援を受けて行われました。



本件に関するお問い合わせ

千葉大学大学院医学研究院腎臓内科学 浅沼克彦

TEL: 043-226-2021 E-mail: kasanuma@chiba-u.jp