

本研究グループが今回明らかにしたこと

我々の研究グループでは腎系球体の網羅的遺伝子解析を行い、新規遺伝子の同定とその機能解析を行っている。このプロジェクトではマウスからマグネットを用いた腎系球体の新たな単離方法の開発 (Am J Pathol, 2002, 論文引用回数 450 回以上、図 1) から始まり、腎系球体に特化した μ アレーの作成と網羅的遺伝子同定 (EMBO J 2006 論文引用回数 200 回以上、図 2) を行い、様々な新規遺伝子の機能解析を行っている。

図1 Dynabeadsを用いたマウス系球体採取方法

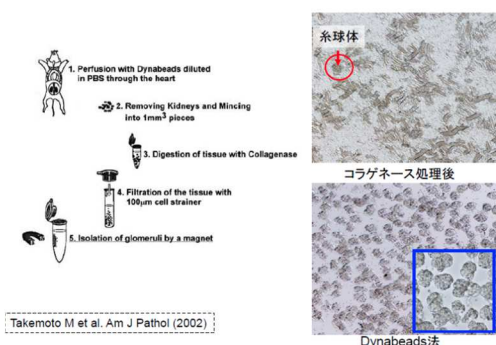


図2 新規ポドサイト遺伝子の同定

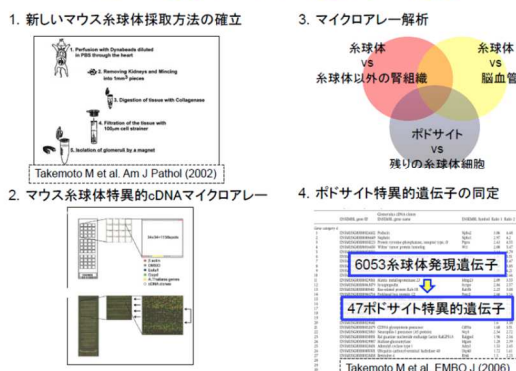
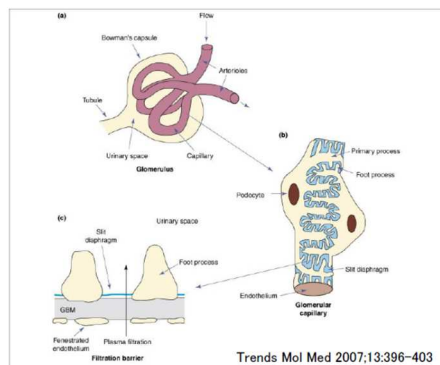


図3 ポドサイトの機能

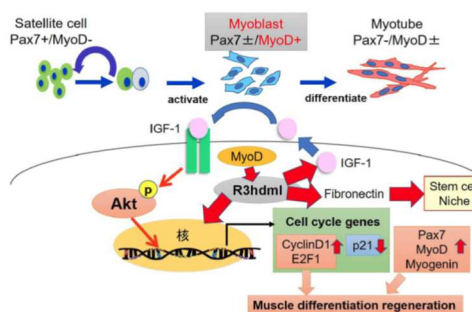


今回発表した R3h domain containing like (R3hdm1) は、この新規系球体発現遺伝の一つである。この遺伝子は系球体構成細胞の一つであるポドサイトの特に発達段階に強く発現する。近年、ポドサイトは腎臓の研究分野で注目されているが、その発端となったのは、共同研究者の Karl Tryggvason らの先天性ネフローゼ症候群の原因遺伝子である nephrin の発見である (図 3)。その後、ポドサイト発現遺伝子が多くの腎疾患の原因になることや、そ

の機能が系球体恒常性維持に必須であることが次々に報告されている。

これまで我々が R3hdm1 に関して明らかにしていることは、R3hdm1 は骨格筋における幹細胞である筋衛生細胞において MyoD 依存性に発現し、骨格筋の発達や再生に必要な因子であることを報告している (EMBO rep 2019、図 4)。

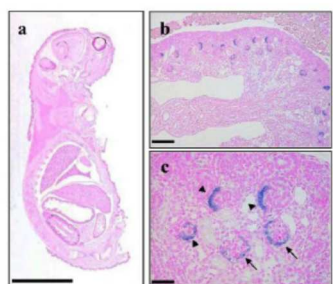
図4 R3hdm1の骨格筋における作用



今回新たに我々が明らかにしたことは

- 1) R3hdml は幼弱なポドサイトから分泌される新しいタンパクであり、恐らくはオートクライン、パラクラインに働き糸球体基底膜の構築に重要なこと。
- 2) 糖尿病状態では R3hdml 発現が亢進するが、同じく糖尿病で発現亢進し、糸球体硬化形成に深く関わる TGF- β シグナルによる p38MAPK/Caspase3 経路を抑制しポドサイトの細胞死を抑制していること。
- 3) 血中の R3hdml 濃度を増加させることにより、糖尿病マウスにおける尿中アルブミン排出を抑制することを明らかにした (図5)。

今後、R3hdml が臨床的なバイオマーカーとして使用できるか、また薬理的濃度まで R3hdml を上昇させることにより糖尿病腎症やサルコペニア (骨格筋委縮) の発症・進展を抑制できるかなど、まだまだ多くの課題があり、着実に研究を進めてゆく予定である。



ポドサイト特異的な発現様式 (in situ hybridization)

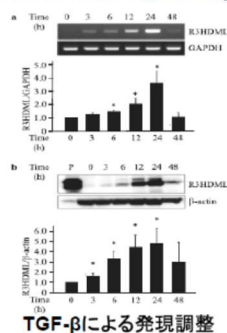
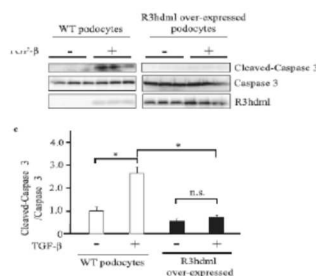
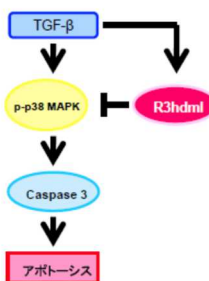


図5

TGF- β による発現調整



TGF- β によるアポトーシスを抑制



TGF- β によるp38MAPK/caspase3を抑制

文献

1: Ishikawa T, Takemoto M et al.

A novel podocyte protein, R3h domain containing-like, inhibits TGF- β -induced p38 MAPK and regulates the structure of podocytes and glomerular basement membrane. J Mol Med (Berl). 2021 Feb 23. doi: 10.1007/s00109-021-02050-w. Epub ahead of print. PMID:33620517.

2: Sakamoto K et al, EMBO Rep. 2019;20:e47957.

3: Ishibashi R et al. Sci Rep. 2016;6:25955.

- 4: Xiao Z et al. *Nephron Exp Nephrol.* 2011;118:e39-48.
- 5: Kutschera S et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011:151-9.
- 6: Ebarasi L, et al. *Dev Biol.* 2009;334:1-9.
- 7: Doné SC, *Kidney Int.* 2008;73:697-704.
- 8: Betsholtz C et al. *Nephron Exp Nephrol.* 2007;106:e32-6.
- 9: He L et al. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:260-8.
- 10: Patrakka J et al. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:689-97.
- 11: He L et al. *Kidney Int.* 2007;71:889-900.
- 12: Takemoto M et al. *EMBO J.* 2006;25:1160-74.
- 13: Takemoto M et al. *Am J Pathol.* 2002;161:799-805.