

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	尿細管上皮バリアによる腎性貧血の進展抑制メカニズムの検討
所 属 機 関	日本大学医学部 医学研究企画・推進室
氏 名	松田 裕之
<p>最近、急性腎障害(AKI)が慢性腎臓病(CKD)に移行するメカニズムについて注目されるようになり、AKIにより障害された近位尿細管の不十分な修復や、慢性炎症などによる周辺のエリスロポエチン産生細胞の機能低下に伴う腎性貧血及び、間質の線維化といった広範囲な障害が、その成因のひとつではないかと推測されている。COMM domain containing 5 (COMMD5)は、主に腎尿細管に発現し、選択的細胞膜タンパク質のリサイクルや、転写因子の活性化を制御しているレトリーバーと複合体を形成する。今回、腎臓が障害を受けた際に、E-cadherin を介して近位尿細管上皮バリアを強固にし、障害を軽減させ、間質のエリスロポエチン産生細胞の保護により腎性貧血を予防し、CKD への進行を遅らせることができるのではないかと仮説をたて、COMMD5 の、E-cadherin の発現増強による腎尿細管上皮バリアの維持機構を明らかにし、新たな腎臓病の治療法の可能性を検討した。</p> <p>本研究では、シスプラチンを近位尿細管特異的 COMMD5 高発現(COMMD5-Tg)マウスに単回投与し、急性期の腎障害の進行における COMMD5 の保護効果を検討した。投与後の腎機能障害や間質の組織障害は、野生型(WT)マウスに比べ COMMD5-Tg マウスで抑制されていた。また、アドヘレンスジャンクションの構成タンパクである E-cadherin や β-catenin の分解が、COMMD5-Tg マウスでは緩やかであり、近位だけでなく遠位尿細管の障害や、尿細管上皮細胞のアポトーシス、ミトコンドリア障害、酸化ストレスも有意に軽減されていた。間質由来の造血因子であるエリスロポエチンも、COMMD5-Tg マウスで有意に保たれており、COMMD5 は尿細管上皮バリアの破綻を遅らせ、尿細管全体から間質まで、広範囲の障害の進行を抑制することが分かった。次に、シスプラチンの反復投与、または片腎虚血再灌流障害を施した間質線維化モデルを作製し、急性期から慢性期への腎障害の進行における COMMD5 の保護効果を検討した。COMMD5-Tg マウスでは、WT マウスに比べ体重減少や腎機能の悪化、腎重量の低下(腎萎縮)が抑制されており、線維化マーカーの発現も有意に抑制されていた。興味深いことに、CKD の進行した腎臓のエリスロポエチンの発現は、正常マウスに比べ約 5 倍に上昇していた。COMMD5-Tg マウスでは WT マウスに比べ、さらに 3 倍のエリスロポエチンが発現していた。腎保護メカニズムとして、AKI では、近位尿細管上皮細胞が過度な酸化ストレスに曝され、オートファジー・リソソーム分解経路がうっ滞し、細胞障害が起こるが、COMMD5 は速やかに E-cadherin の発現を回復させ、上皮細胞のミトコンドリア障害を軽減し、細胞死を抑制することで、尿細管上皮バリアの恒常性を維持すると推測された。</p> <p>以上より、近位尿細管における COMMD5 は、受傷時の尿細管上皮バリアの保護と修復を促し、AKI に対する腎保護効果を増強することで、腎性貧血や CKD への進展抑制に働いている可能性が示唆された。</p>	