

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	近位尿細管をターゲットにした腎性貧血治療法の開発
所属機関	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
氏名	臼井 俊明
<p>【背景・目的】近位尿細管障害は腎間質線維化の直接的な促進因子である。間質線維化の病巣を構築する線維芽細胞（少なくともその一部）がエリスロポエチン（EPO）産生細胞に由来しており、筋線維芽細胞へと形質転換する際に EPO 産生能を喪失することが知られている。間質線維化の進行と腎性貧血の進展に共通するメカニズムが想定されていることから、慢性腎臓病における近位尿細管障害を抑制し、腎間質線維化を抑制すれば、腎性貧血の有効な治療法となり得る。転写因子 c-Maf は近位尿細管に発現する転写因子である。c-Maf を制御することで、腎間質線維化と、腎性貧血の改善効果が得られるかを明らかにすることを目的とした。</p> <p>【方法】</p> <p>1: 近位尿細管特異的 c-Maf 過剰発現マウスの作製</p> <p>2: c-Maf の下流遺伝子の同定:c-Maf ノックアウトマウス胎生 18.5 日胚の腎臓での RNA-seq 解析</p> <p>【結果】</p> <p>1: 近位尿細管への発現を制御する SGLT2 プロモーター／エンハンサーを用いて、それに c-Maf を繋げた構築を作製した。SGLT2 プロモーター／エンハンサーはマウスゲノムよりクローニングを行い、c-Maf と poly A シグナルなどの構築は既報のものを使用し(Cancer Res. 2011; 71, 339-348.)、筑波大学生命科学動物資源センターに依頼してトランスジェニックマウスを作製し、このマウスで、近位尿細管の c-Maf 発現上昇を確認した。</p> <p>2: c-Maf ノックアウトマウス 18.5 日胚の腎臓の RNAseq の解析で、c-Maf の発現している近位尿細管発現している遺伝子群が野生型と比較して大きく変化していた。Sglt2 をコードしている slc5a2、リンの再吸収に関連するリン酸トランスポーターである NaPi- II a をコードしている slc34a1 と NaPi- II c をコードしている slc34a3 の発現量が有意に低下していた。このうち、slc5a2 と slc34a1 の転写開始領域の近傍には、ヒトとの配列保存性のある Maf 認識配列(MARE)が存在しており、近位尿細管特異的転写因子である c-Maf が slc5a2 と slc34a1 の転写を直接制御している可能性が高いと考えられた。</p> <p>以上より近位尿細管における c-Maf の転写制御機構を明らかにし、機能解析用の実験動物を作成することに成功した。Sglt2 阻害薬と腎性貧血については、近年、多くの報告がなされており、今後、c-Maf との関連性についてさらに研究を進めていく予定である。</p>	