

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09685

研究課題名（和文）ポドサイト病の発症進展機序

研究課題名（英文）Progression of podocyte disease

研究代表者

長田 道夫（Nagata, Michio）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：10192238

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：ポドサイト障害から剥離に至る内在因子と分節性硬化に至る分子経路についてびまん性ポドサイト障害マウスモデル（NEP25マウス）で検討した。

1.ポドサイト障害を電子顕微鏡でマッピングし、ポドサイト剥離の背景を検討した結果、びまん性ポドサイト障害に加えて、糸球体のろ過機能と糸球体の解剖学的特性という生理学的な因子が、分節性硬化を規定することが判明した。2.ポドサイト障害によりポドサイト地震にケモカイン（MIF, SDF1）の発現亢進が、対側の壁細胞に増殖あるいは遊走刺激となり、同時に壁細胞にもその受容体CXCR4やケモカインが発現することで、ポドサイトが消失しても分節性硬化は進展することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポドサイト研究は慢性腎臓病CKDの共通のメカニズムとして広く知られており、本研究はポドサイト障害と糸球体クオカとの因果関係についてびょうりがくてきに、その特性と背景分枝かを明らかにしたものである。このポドサイト特異的障害モデルを用いた2つの研究は、大変ユニークであり、CKDの機序を理解することに貢献したと考えている。

研究成果の概要（英文）：We performed two sets of experiments using podocyte selective toxin model.

1.Electron microscopically mapping of podocyte injury/detachment showed glomerular pathophysiology, including filtrate and anatomical characteristics of glomerular position and structures is prerequisite for podocyte detachment and segmental sclerosis. 2.Injured podocyte expressed cell migration-driving chemokines, MIF and SDF1, which stimulate migration of parietal cells by expressing their common receptor, CXCR4 chemokines. After podocyte detachment, autocrine mechanism of chemokines and their receptor in PEC promote segmental sclerosis after podocyte loss.

研究分野：腎臓病理学

キーワード：ポドサイト 糸球体硬化 糸球体ろ過

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糸球体硬化は糸球体ろ過表面の障害や、増殖性病変の結果としての癒痕化と考えられてきた。我々は、ポドサイト障害と壁側上皮細胞の interaction によって糸球体硬化が形成されると考えて研究を行ってきたが、ポドサイト障害に引き続いて壁側上皮細胞の増殖や遊走が起きる機序については全く分かっていなかった。ポドサイトが障害されると壁側上皮細胞が活性化することは分かっており、CD44 という分子がそのマーカーであったが、障害ポドサイトが壁側上皮細胞の遊走を促す機序は不明であった。

2. 研究の目的

障害ポドサイトから産生され、壁側上皮細胞の遊走を促す分子機構を、ポドサイト障害モデルを用いて明らかにする。また、その分子調節機構についても不死化壁細胞細胞培養系を用いて検討する。

3. 研究の方法

ポドサイトをびまん性に障害する遺伝子変異モデル、NEP25 マウス、を用いて細胞の遊走に関する因子として、macrophage inhibitory factor (MIF) と stromal cell-derived factor 1 (SDF1) に注目し、その組織発現を免疫組織化学的に検討した。さらに、壁側細胞の培養系を用いて、これらの分枝の相互作用と、共通の受容体の役割について検討した。

4. 研究成果

1. ポドサイト障害を電子顕微鏡でマッピングし、ポドサイト剥離の背景を検討した結果、びまん性ポドサイト障害に加えて、糸球体のろ過機能と糸球体の解剖学的特性という生理学的な因子が、分節性硬化を規定することが判明した。
2. ポドサイト障害によりポドサイトにケモカイン (MIF, SDF1) の発現亢進がみられた。同時に壁細胞にもその受容体 CXCR4 やケモカインが発現した。
3. 培養系では MIF, SDF1 添加により、壁細胞は遊走機能を獲得し、CD44 をブロックすると、この遊走は抑制された。
4. 以上からポドサイト病の発症起点のひとつである糸球体ろ過が非常に重要であり、背景には糸球体のろ過や血流などの生理学的特性とその乱れが関連していると考えられた。このポドサイトの剥離がどのような分子によって効果病変に至るかについては、ケモカインの発現を二相性に呈し、autocrine 機序が働いていると推察された。

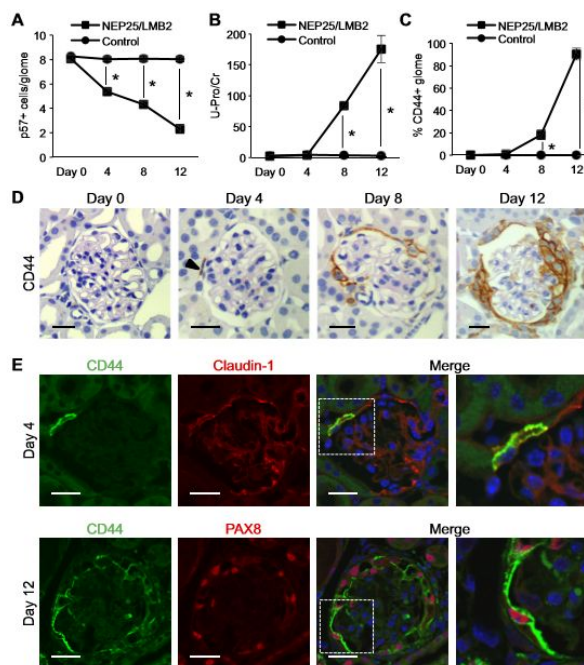
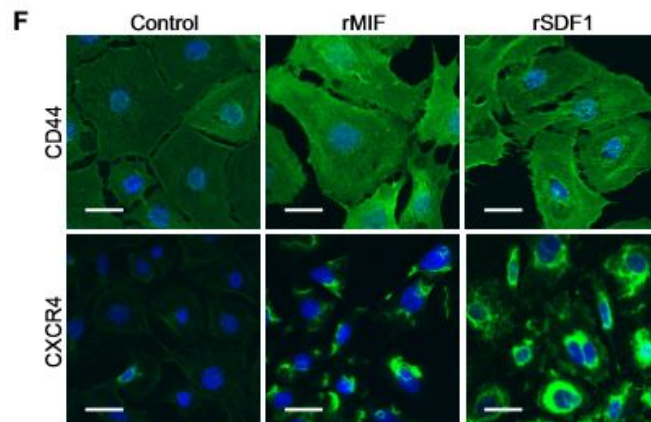
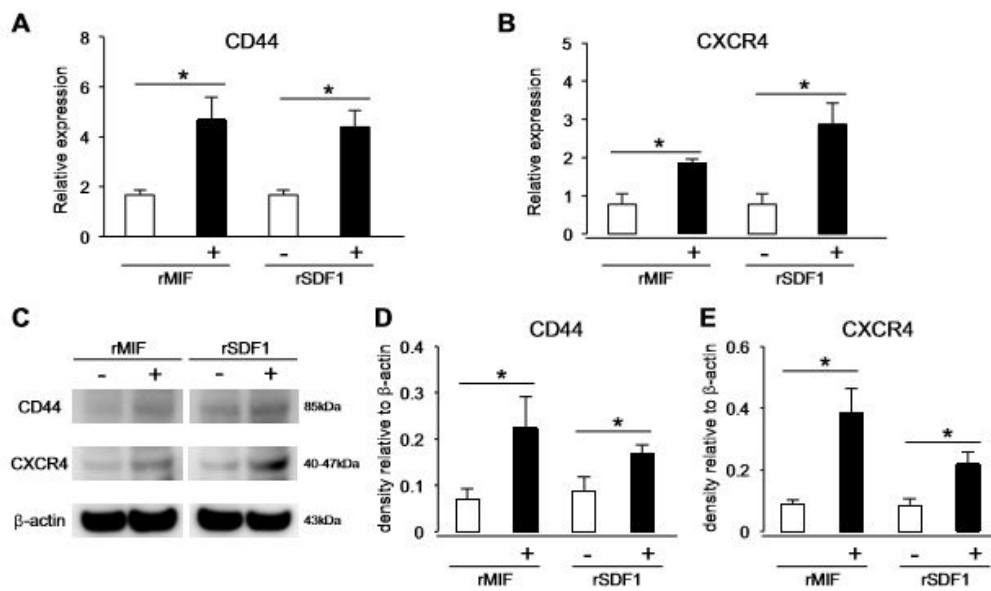
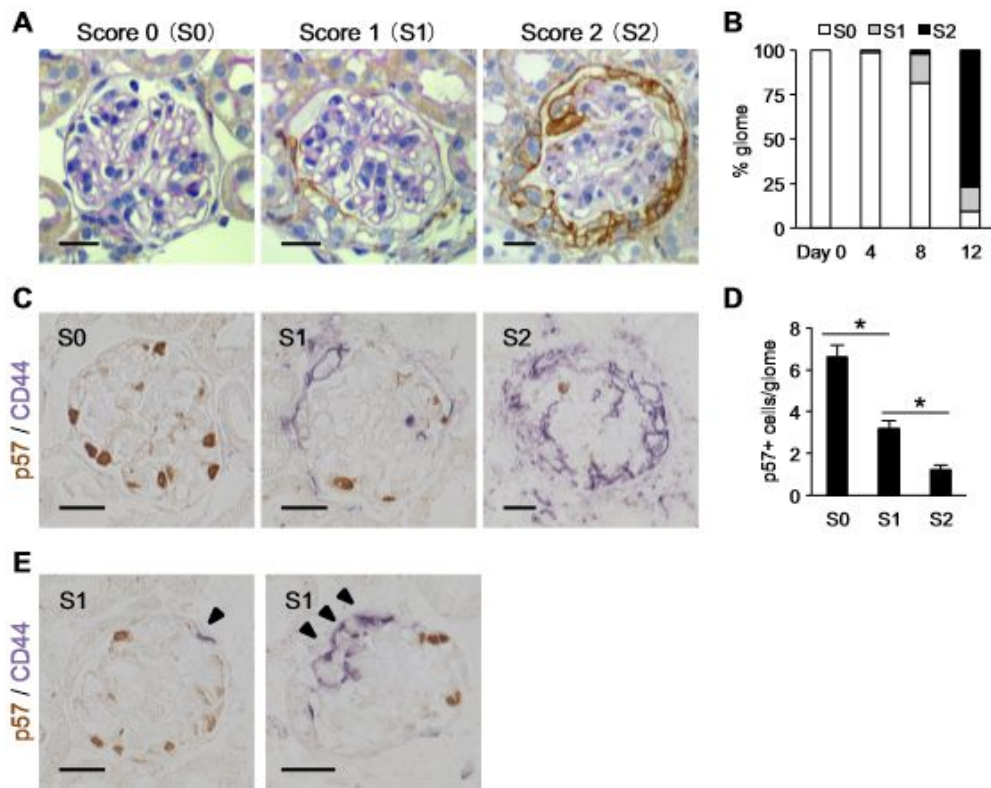


Fig. 1. CD44 expression of parietal epithelial cells in NEP25/LMB2 mice. The average number of p57-positive cells per glomerulus (p57+ cells/glomerulus) decreased significantly (A) in parallel with an increase of proteinuria (B) and percentage of CD44-positive glomeruli (% CD44+ glomeruli; C) during the time course of NEP25/LMB2 mice ($n = 5$ at each time point) compared with vehicle-treated NEP25 control mice ($n = 5$ at each time point). U-Pro/Cr, urinary protein-to-creatinine ratio. D: representative sequential images of CD44-positive glomeruli in NEP25/LMB2 mice counterstained with periodic acid-Schiff and hematoxylin. On day 4, a cell expressing CD44 was flat shaped and locally evident in Bowman's capsule (black arrowhead) and then expanded circumferentially with the increase of cell number and migration on days 8 and 12. E: CD44-positive cells were coexpressed with the parietal epithelial cell makers claudin-1 and PAX8. Results are averages with SIs. Scale bars = 20 μ m. * $P < 0.05$.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 佐賀信之、井藤奈央子、坂本和雄、長田道夫 |
| 2. 発表標題 ポドサイト障害と剥離機構の検討 |
| 3. 学会等名 第2回ポドサイト研究会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|