



腎線維化の改善とNaチャンネルを基盤とした腎疾患の病態解明

正木 崇生 大学院医系科学研究科 医学分野 腎臓内科学 教授

我々の研究室では、「腎線維化の改善やNaチャンネルを基盤とする基礎研究から医療への貢献」を目指し、日々研究に取り組んでいます。本稿では、主要な研究テーマを紹介します。

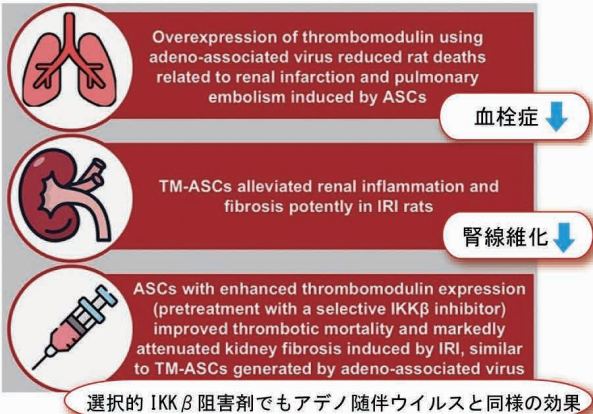
1) 薬剤や間葉系幹細胞 (MSC) を用いた腎線維化の改善

慢性腎臓病 (CKD) の有病率は国内で約2000万人と推定され、腎線維化は腎不全へと進行する過程でほぼすべてのCKDに共通してみられる病理学的特徴です。筋線維芽細胞が慢性炎症に応答して過剰に細胞外基質を分泌することで線維化が進行し、その抑制はCKD進行抑制に重要ですが、特異的な治療法はいまだ確立されていません。MSCはパラクライン作用により抗炎症・抗線維化効果を示し、新たな治療法として注目されています。特に脂肪組織由来MSC (ASC) は入手が容易で強い抗炎症作用を有しますが、凝固促進活性を持つため、臨床応用時の血栓リスクが課題です。そこで、抗凝固因子トロンボモジュリンをASCに過剰発現させ、安全性と治療効果の向上を目指しました。アデノ随伴ウイルスまたは選択的IKK β 阻害剤を用いた過剰発現により、ASC誘発性の腎梗塞・肺塞栓症による死亡率は有意に減少し、プロスタグランジンE₂分泌を介してマクロファージを炎症型に分極させ、腎線維化を改善しました。これらの成果は、MSC療法の臨床応用に向けた重要な基盤となります。

2) 腎性尿崩症の病態解明

腎性尿崩症は、抗利尿ホルモン (ADH) に対する感受性低下により多尿を呈する疾患です。集合管では、ADHが受容体に結合しPKA経路を活性化することで、水チャンネルAQP2を介して水再吸収が促進されます。この過程には腎髄質の高浸透圧環境が不可欠であり、その形成にはヘンレ係蹄上行脚のNa-K-2Cl共輸送体 (NKCC2) が中心的役割を果たします。低K血症ではAQP2発現が減弱し尿崩症を来することが知られていますが、NKCC2リン酸化との関連は不明でした。我々は、オレゴン健康科学大学のJames McCormick教授が作製したNKCC2リン酸化特異抗体を用い、低K血症における分子機構を共同で解析しています。その結果、PKA下流のDARPP-32-PP1経路のリン酸化低下によりNKCC2のリン酸化が減弱し、髄質浸透圧の低下とAQP2発現減弱を介して腎性尿崩症の病態を形成することを見出しました。本研究は、低K血症に伴う尿濃縮障害の新たな分子機序を明らかにするものです。

1) トロンボモジュリン過剰発現 ASC の有効性



2) 低 K 血症における腎性尿崩症発症機序

