

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出
2. 研究開発課題名：組織修復に基づく恒常性維持機構の変容による生活習慣病の病態解明と制御
3. 研究開発代表者：尾池 雄一（国立大学法人熊本大学 大学院生命科学研究部）
4. 研究開発の成果

生体には、加齢や生活習慣に依存するストレスによって引き起こされる組織の損傷を、種々の細胞間のコミュニケーション(相互作用)を介して修復し、恒常性を維持する仕組み(恒常性維持応答機構)が備わっている。近年、過食や運動不足等の持続的なストレスによってこの機構が過剰応答や応答不全を生じ、結果として糖尿病、動脈硬化性疾患、がん等の生活習慣関連疾患の発症や進展の原因となっていることが明らかとなってきた。本研究では、恒常性維持応答機構において、組織修復や免疫応答の調節因子として機能することが明らかとなってきたアンジオポエチン様因子(ANGPTL)に着目し、組織修復機構や免疫応答機構のクロストークによる恒常性維持機構の詳細なメカニズムの解明、恒常性維持機構の過剰応答や応答不全に起因する生活習慣関連疾患の新規予防・診断・治療法の開発に向けた基盤技術の創出を目指す。平成 27 年度では、次のような研究成果が得られた。

慢性腎臓病（CKD）では、その原因疾患に関わらず、共通病態である腎組織の線維化を生じ、最終的には末期腎不全へと至る。CKD 患者数が世界規模で増加の一途をたどっていることから、CKD の病態進展に関わる腎線維化を抑制する新規治療法開発が重要な課題となっている。我々はこれまでの研究成果から、ANGPTL2 の過剰分泌によって組織の恒常性維持機構の過剰応答を生じ、生活習慣関連疾患の発症・進展を促進すること、腎疾患領域においては、血清中の ANGPTL2 濃度上昇と CKD の有病率や尿中微量アルブミン排泄量増加が関連することを明らかにしており、ANGPTL2 と CKD の病態進展との関連が示唆された。そこで、ヒト腎臓組織における ANGPTL2 発現レベルと腎線維化との関連を検討したところ、ANGPTL2 は尿細管上皮細胞に発現しており、その発現レベルは腎線維化レベルと相関することが明らかとなった。さらに、ANGPTL2 を発現する尿細管上皮細胞においては、組織線維化の重要な制御因子である TGF-β を発現していることを見出した。そこで、片側尿管結紮によるマウス腎線維化モデルを作製し、腎線維化における ANGPTL2 シグナルと TGF-β シグナルとの関連を検討した。その結果、尿細管上皮細胞における TGF-β 発現上昇によって通常 ANGPTL2 の発現を負に制御している microRNA である miR-221 の発現が抑制され、結果として ANGPTL2 の発現が促進されることが明らかとなった。さらに、ANGPTL2 は尿細管上皮細胞に発現するインテグリン α5β1 を介して ERK シグナル伝達経路を活性化し、TGF-β の発現をさらに誘導することに加え、腎組織内へのマクロファージ浸潤およびマクロファージにおける TGF-β 発現を促進することが明らかとなった。また、*Angptl2* ノックアウトマウスを用いて腎線維化モデルを作製すると、野生型マウスに比べ、TGF-β シグナルの減弱および腎線維化の抑制が認められた。以上より、TGF-β シグナルと ANGPTL2 シグナルの正のフィードバックループからなる悪循環が CKD における腎線維化の進展に関わっており、この悪循環を遮断することが新規治療標的となる可能性が示唆された (図) (*Kidney Int.*, 2016)。

