

腎疾患における内因性 Vasohibin の発現変化・ 機能的意義の解明と新規治療アプローチ

[1] 組織

代表者：前島 洋平

(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)

対応者：佐藤 靖史

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費45万6千円，旅費4万4千円

[2] 研究経過

本邦にて慢性腎臓病 (CKD) 患者は1,330万人と推計され、CKD から末期腎不全に至り透析療法を施行される患者数は年々増加し29万人超となっている。このような背景から、CKD についての臨床及び基礎研究による進展機序の解明と新規治療法の開発は、医療経済的にも重要な課題である。CKD の主要な原疾患は、糖尿病性腎症、腎硬化症、慢性腎炎等であるが、末期腎不全に至る際に糸球体硬化・尿細管間質の線維化が共通して観察される。尿細管間質障害は腎機能予後の予知因子であるが、傍尿細管毛細血管 (peritubular capillary: PTC) 障害に関連した尿細管間質虚血が重要な増悪因子となる。血管新生促進因子 VEGF-A は、腎障害時の糸球体内皮修復作用や PTC 増加/尿細管間質病変改善作用を有する一方、糖尿病性腎症早期では糸球体での VEGF 発現増加、抗 VEGF 抗体投与による腎症進展抑制効果が報告され、その進展に関与する。

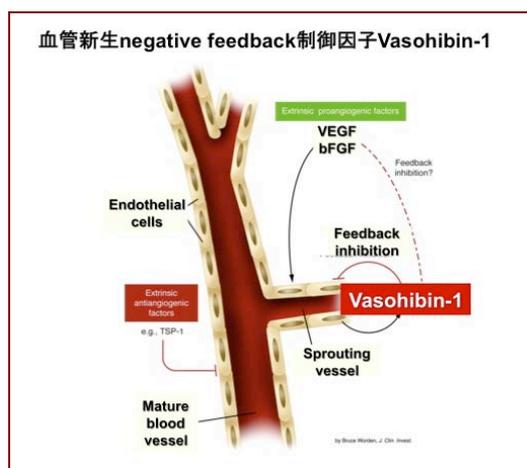
Vasohibin-1 (VASH-1) は腫瘍循環分野 佐藤教授らにより同定された血管新生抑制因子で、血管内皮細胞を VEGF-A 等で刺激した際に発現が増加する。

本共同研究では、内因性 VASH-1 発現変化が腎糸球体・尿細管間質病変の進展に関与し CKD における腎疾患バイオマーカーとして有用である、そしてその発現調節は腎障害進展の制御し得る、との仮説の下に本研究にて以下の検討を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。

平成24年2月20日に、東北大学加齢医学研究所にて第7回 Vasohibin 研究会が開催されたが、この際に「腎疾患における vasohibin-1 の機能的意義についての解析」という演題にて研究成果を発表し(大

学院生：雛元紀和)、今後の研究計画についての打ち合わせを実施した。



[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、2型糖尿病マウスモデル (db/db) にて、VASH-1 発現アデノウイルスベクター投与による腎症進展抑制効果が観察された。また、VASH-1 による糸球体メサンギウム細胞、糸球体内皮細胞への直接的作用に加えて、培養糸球体上皮細胞 (足細胞) の上皮細胞形質維持・糸球体濾過障壁構成因子 (nephrin) 発現回復作用が観察された (Saito D, Maeshima Y, Am J Phys-Renal Physiol, 2011)。

第2に、VASH-1 ヘテロ欠損マウスに streptozotocin (STZ) 誘発1型糖尿病、片側尿管結紮 (UUO: 尿細管間質病変)、Angiotensin-II (A-II) -infusion、葉酸腎症モデルを各々作成した。VASH-1 ヘテロ欠損マウスでは、野生型対照マウスに比して、糖尿病性腎症 (アルブミン尿、糸球体肥大、足細胞障害、単球浸潤、NF- κ B 活性化、MCP-1 発現増加)、UUO (間質線維化、単球浸潤、ケモカイン発現増加)、A-II-infusion (糸球体肥大、間質単球浸潤、ケモカイン発現増加)、葉酸腎症 (腎機能障害、尿細管上皮細胞障害) 等の腎症変化が (STZ) , そして間質炎症細胞浸潤・間モデルにおいて増悪を示した。

第3に、CKD 患者では、血中 VASH-1 濃度が低下傾

向で、血圧／年齢と負の相関を示し、尿中 VASH-1 濃度は 1 年後の eGFR (腎機能) 増加と正の相関を示した。ヒト腎組織での VASH-1 発現について免疫染色にて検討したが、正常腎組織では主として傍尿細管毛細血管内皮に観察され、CKD 患者群では一部の浸潤炎症細胞、半月体部位にも陽性で、腎 Vasohibin-1 陽性細胞数と間質炎症細胞浸潤、半月体形成、糸球体 VEGFR-2 陽性領域との間に正の相関を認めた (東北大学加齢医学研究所佐藤教授、川崎医科大学病理学 2 鹿股直樹先生との共同研究)。

(3-2) 波及効果と発展性など

(大型プロジェクトへの発展・国際会議 (シンポジウム) への発展・学外研究者との交流、共同研究による効果・研究者ネットワークの拡大・若手研究者の育成・新研究領域の開拓・成果の他分野への応用・萌芽的研究への発展等)

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、複数の腎臓病領域の基礎及び臨床研究プロジェクトに発展した。また、本共同研究で明らかになった Vasohibin-1 による腎保護効果、同欠損による腎疾患の増悪、腎臓病バイオマーカーとしての可能性という成果は、新規腎疾患治療薬の創薬・腎疾患進展予知に有用なバイオマーカーの開発という新しい研究領域の開拓 (萌芽的研究の発見) に結びつき、今後の発展が期待されている。

平成 23 年の日本腎臓学会術総会においても、シンポジウム並びにワークショップにて研究代表者が上記新知見について講演を行った。また、同年 4 月の世界腎臓学会、11 月の米国腎臓学会においても、上記研究成果を発表した。平成 24 年 6 月の日本腎臓学会術総会においても、上記研究成果の発表を予定している。

[4] 成果資料 * : corresponding author.

- Nasu T, Maeshima Y, Kinomura M, Kawahara HK, Tanabe K, Sugiyama H, Sonoda H, Sato Y, and Makino, H. Vasohibin-1, a negative feedback regulator of angiogenesis, ameliorates renal alterations in a mouse model of diabetic nephropathy. Diabetes. 58(10):2365-2375, 2009.
- Miyake K, Nishida K, Kadota Y, Yamasaki H, Nasu T, Saito D, Tanabe K, Sonoda H, Sato Y, Maeshima Y and Makino, H. Inflammatory cytokine-induced expression of Vasohibin-1 by rheumatoid synovial fibroblasts. Acta Medica Okayama. 63(6):349-358, 2009.
- Kikumoto Y, Sugiyama H, Inoue T, Morinaga H, Takiue K, Kitagawa M, Fukuoka N, Saeki M, Maeshima Y, Wang DH, Ogino K, Masuoka N, Makino H. Sensitization to alloxan-induced diabetes and pancreatic cell apoptosis in acatalasemic mice. Biochem Biophys Acta-Mol Basis Dis. 1802(2):240-246, 2010.
- Maeshima Y and Makino H. Angiogenesis and chronic kidney disease. Fibrogenesis and Tissue Repair. 3(13):1-17, 2010.
- Yamasaki H, Maeshima Y, Nasu T, Saito D, Tanabe K, Hirokoshi-Kawahara K, Sugiyama H, Sakai Y, Makino H. Intermittent administration of a sustained-release prostacyclin analog ONO-1301 ameliorates renal alterations in a rat type 1 diabetes model. Prostag Leukotr Ess. 84:99-107, 2011.
- Saito D, Maeshima Y, Nasu T, Yamasaki H, Tanabe K, Sugiyama H, Sonoda H, Sato Y, Makino H. Amelioration of renal alterations in obese type 2 diabetic mice by Vasohibin-1, a negative feedback regulator of angiogenesis. Am J Physiol-Renal Physiol. 300(4):F873-F886, 2011.
- Matsuda M, Tamura K, Wakui H, Dejima T, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Haku S, Azushima K, Yamasaki H, Saito D, Hirose T, Maeshima Y, Nagashima Y, Umemura S. Involvement of Runx3 in the basal transcriptional activation of the mouse angiotensin II type 1 receptor-associated protein gene. Physiol Genomics. 43(14):884-894, 2011.
- Morinaga H, Sugiyama H, Inoue T, Takiue K, Kikumoto Y, Kitagawa M, Akagi S, Nakao K, Maeshima Y, Miyazaki I, Asanuma M, Hiramatsu M, Makino H. Effluent free radicals are associated with residual renal function and predict technique failure in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int. (In press)
- Nasu T, Kinomura M, Tanabe K, Yamasaki H, Htay SL, Saito D, Hinamoto N, Watatani H, Ujike H, Suzuki Y, Sugaya T, Sugiyama H, Sakai Y, Matsumoto K, Maeshima Y, Makino H. A sustained-release prostacyclin analog ONO-1301 ameliorates tubulointerstitial alterations in a mouse obstructive nephropathy model. Am J Physiol-Renal Physiol. (In press)