

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 生活習慣病の病態におけるアルドステロン／ 鉱質コルチコイド受容体活性化機構の解明

東京大学・医学部附属病院・教授

ふじた としろう
藤田 敏郎

研究分野：医歯薬学

キーワード：腎臓病学、内分泌学

【研究の背景・目的】

アルドステロン／鉱質コルチコイド受容体(MR)は腎臓での塩分の再吸収を司る系で、塩分の少ない環境で生命を維持する手段として重要な役割を果たしてきた。ところが近年、塩分の取り過ぎや過食といった生活習慣の変化に伴い、アルドステロン／MR系の過剰な活性化による高血圧や心血管病、慢性腎臓病(CKD)が問題化するようになった。我々はメタボリックシンドロームモデル動物を用いて、脂肪細胞より分泌される未知の因子(aldoosterone-releasing factors: ARF)がアルドステロン過剰、標的臓器のMR活性化、ひいては臓器障害をもたらすこと、肥満に塩分過剰が加わるとMR活性化が増強し、著しい心腎障害が生じることを示した。さらに新たなMR活性化因子として低分子量G蛋白Rac1を同定し、Rac1がアルドステロン非依存性にMRを活性化し腎障害を引き起こすこと、Rac阻害薬が腎保護薬として有望であることを世界に先駆けて報告した(*Nature Medicine* 14:1370,2008)。

本研究では『Rac1とMRのクロストーク』に焦点をあて、分子細胞生物学的・発生工学的手法など多角的アプローチでメタボリックシンドロームに伴う臓器障害のメカニズムを解明するとともに、ヒトにおけるRac1・MR活性化の意義の検証、新規診断法・治療薬の開発を目指したトランスレーショナルリサーチを推進することを目的とする。

【研究の方法】

- (1) メタボリックシンドロームモデル動物(KKAy、SHR肥満、食餌性肥満など)を用いて、臓器障害、Rac1・MR活性化状態、Rac阻害薬やMR阻害薬の臓器保護効果、糖代謝・脂肪細胞への影響を検討する。またRac1活性化を惹起する因子を探索する。
- (2) 臓器・細胞特異的Rac1トランスジェニック・ノックアウトマウス(腎糸球体足細胞など)を作製し、当該細胞におけるRac1活性化とMRカスケード・臓器障害の関係を検証する。
- (3) SHR肥満ラットと非肥満SHRの脂肪細胞培養液の比較に基づき、脂肪細胞由来アルドステロン分泌刺激因子ARFを同定する。
- (4) 新たなMR活性化機構の同定。
- (5) 新規治療薬(Rac、ARF、新たに同定された治

療標的分子に対する阻害薬)の開発を進める。診断法に関しては、血中アルドステロン濃度に代わる臓器MR活性化指標を同定するとともに、活性型Rac1の可視化法を開発し、腎生検サンプルなど臨床検体を用いてRac1・MR系が関与する病態を特定する。さらに大規模臨床試験にてメタボリックシンドロームの臓器障害に関する日本人のエビデンスの蓄積をはかり、同時にtailor-made medicineを目的とした遺伝子多型解析を行う。

【期待される成果と意義】

最近、メタボリックシンドロームの病態においてアルドステロン／MR系の関与を裏付ける臨床知見が蓄積されつつあるが、血中アルドステロン濃度が必ずしも高くない症例も多く、Rac1その他によるリガンド非依存性MR活性化機構の解明は臨床的に極めて重要な意味を持つと考えられる。

本研究を通じてメタボリックシンドロームの臓器障害に関する病態の理解が深まり、新たな治療標的分子の同定、画期的診断法・治療法の開発、日本人の臨床的エビデンスの確立がもたらされれば、患者の生命予後を改善させ、さらには人工透析の回避が可能となる。現在、透析予備軍であるCKD患者数は約400万人と推定されており、医療経済的にも社会貢献につながることを期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Shibata S, Fujita T et al. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. *Nature Medicine* 14:1370-1376, 2008.
- Nagase M, Fujita T et al. Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol* 17:3438-3446, 2006.

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

162,900千円

ホームページ等

fujita-dis@h.u-tokyo.ac.jp