

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	慢性腎臓病の線維化、ホルモン分泌、再生を担う細胞群の同定とその制御法の開発
研究機関・ 部局・職名	京都大学・次世代研究者育成センター・准教授
氏名	柳田素子

1. 当該年度の研究目的

【腎臓の線維化とホルモン産生を担う細胞の同定・単離とその制御機構の解明】

申請者らは細胞系譜追跡の手法を用いて、腎臓の間質に存在する「善玉」線維芽細胞の半数以上が腎臓のほかの細胞群とは異なった発生起源であること、この「善玉」細胞こそが腎臓病の際には形質転換して、線維化を悪化させる「悪玉」線維芽細胞になることを見出した。平成22年度はこの細胞を用いて「善玉」細胞と「悪玉」細胞それぞれの性質を保った培養系を確立するとともに、それぞれに特異的な表面マーカーを探索、同定することを目標とした。

【発生段階における腎幹細胞維持メカニズムの解明】

腎臓の機能単位であるネフロンは、発生段階に一種類の幹細胞から形成されるが、その幹細胞が出生前に消失するために、生後新しいネフロンの形成は起こらない。このネフロン幹細胞の維持メカニズムを解明することができれば生後も新しいネフロン形成を惹起できる可能性がある。さらにネフロンの数は人によって9倍もの違いがあり、生まれつきネフロン数が少ない人は将来腎不全に陥る可能性が高い。幹細胞維持メカニズムの解明は、ネフロン数決定メカニズムの解明にも役立つ可能性がある。

申請者はBMP7欠損マウスではこの幹細胞がアポトーシスを起こして死にやすくなるとともに、未分化性を失いやすくなることを見出した。同マウスでは神経幹細胞の数も低下しており、BMP7が腎臓のみならず、脳を含む複数臓器の幹細胞維持に関与している可能性がある。本年度はBMP7欠損マウスおよびコントロールマウスの腎における発現遺伝子を比較することによってBMP7の下流エフェクター候補分子を同定し、腎幹細胞の未分化性維持機構を解明する手がかりをつかむことを目標とした。

2. 研究の実施状況

【腎臓の線維化とホルモン産生を担う細胞の同定・単離とその制御機構の解明】

本項目に関しては、平成22年度に予定された項目を全て終了した。

すなわち、腎臓に存在する「善玉」線維芽細胞(下図)と、それが性質を変えて線維化を起こす原因細胞となった「悪玉」線維芽細胞を単離し、それぞれの性質を保ったまま実験するための培養系を確立した。さらにその系を用いて、それぞれの細胞に特異的な表面マーカーを同定した。さらに、「悪玉」線維芽細胞に特異的なマーカーを用いて「悪玉」線維芽細胞を選択的に障害する実験系を確立しつつあり、「悪玉」線維芽細胞を障害することが線維化の改善につながるかどうかを検証中である。

【発生段階における腎幹細胞維持メカニズムの解明】

本項目に関しては、平成22年度に予定された項目を全て終了した。

すなわち、腎臓の幹細胞が維持できないBMP7欠損マウスと野生型マウスの腎臓を単離し、それぞ

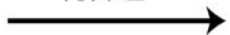
様式19 別紙1

れの遺伝子発現を網羅的に比較することによって、BMP7の下流エフェクター候補分子を同定した。さらに、その候補因子のひとつである転写因子XをBMP7欠損マウス腎臓に強制発現させることによってBMP7欠損マウス腎の「幹細胞が維持できない」という表現型が回復することを見いだした。さらにその下流エフェクター分子とBMP7の間をつなぐシグナル経路がSmadという転写因子であることも見いだした。この結果から、BMP7/Smad/転写因子Xという経路が腎臓の幹細胞を維持していることが明らかとなった。

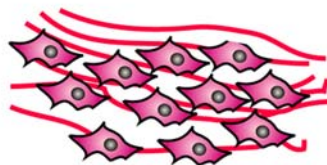
「善玉」線維芽細胞



腎障害



「悪玉」線維芽細胞



増殖し、線維化を起こす

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計0件
計0件	(掲載済み一査読無し) 計0件 (未掲載) 計0件
会議発表	専門家向け 計0件 一般向け 計1件
計1件	2011年3月1日申請者が所属する次世代研究者育成センター「白眉プロジェクト」で開催した第一回年次報告会「白眉のコスモロジー」の公開ワークショップで本研究を含む腎臓病研究について講演。
図書	
計0件	
産業財産権 出願・取得状 況	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
計0件	
Webページ (URL)	京都大学生命科学系キャリアパス形成ユニット 腎臓病病態解明グループ 柳田研究室 http://www.cp.kyoto-u.ac.jp/Yanagita/index.htm
国民との科 学・技術対 話の実施状 況	2011年3月1日申請者が所属する次世代研究者育成センター「白眉プロジェクト」で開催した第一回年次報告会「白眉のコスモロジー」の公開ワークショップで本研究を含む腎臓病研究について講演。 申請者が所属する次世代研究者育成センター「白眉プロジェクト」から3月に発行したニューズレター内で、本研究の最先端・次世代研究開発支援プログラム採択およびその内容について紹介記事を執筆。

様式19 別紙1

新聞・一般雑誌等掲載 計0件	
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	122,000,000	0	75,200,000	46,800,000
間接経費	36,600,000	0	22,560,000	14,040,000
合計	158,600,000	0	97,760,000	60,840,000

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	75,200,000	0	75,200,000	1,431,382	73,768,618
間接経費	0	22,560,000	0	22,560,000	0	22,560,000
合計	0	97,760,000	0	97,760,000	1,431,382	96,328,618

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	837,822	実験試薬、細胞等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	593,560	動物飼育費等
直接経費計	1,431,382	
間接経費計	0	
合計	1,431,382	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		