

2018年3月13日

東北大学大学院医学系研究科

腎臓の「ろ過バリア」におけるヘパラン硫酸の意義
ヘパラン硫酸は「電気的な篩（ふるい）」の本体ではない

【発表のポイント】

- 腎臓の「ろ過バリア」でヘパラン硫酸ができない遺伝子改変マウスを作製した。
- この遺伝子改変マウスでは尿タンパクの漏れは検出されなかった。
- ヘパラン硫酸は「電気的な篩（ふるい）」の本体ではないことが明らかになった。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科 分子内分泌学分野の菅原 明（すがわら あきら）教授らの研究グループは、腎・高血圧・内分泌科の青木 聡（あおき さとし）博士、伊藤 貞嘉（いとう さだよし）教授、臨床薬学分野の佐藤 博（さとう ひろし）教授らとともに、腎臓の「ろ過バリア」におけるヘパラン硫酸の意義を明らかにしました。

腎臓は体内の老廃物や毒物をろ過して体外に排出する重要な器官です。一方、血液中に必要な細胞やタンパク質などは排出しないための仕組みがあります。本研究は、これまで尿タンパク質を濾し取るための電気的な篩（ふるい）＝チャージバリアに必要だと考えられていたヘパラン硫酸が、実際にはチャージバリアに必要ではないことを明らかにした重要な報告であり、腎臓の「ろ過バリア」機構の解明に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2018年1月1日に、Nephrology Dialysis Transplantation 誌に掲載されました。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成金、科学技術振興機構研究成果最適展開支援プログラム助成金、日本医療研究開発機構創薬等支援技術基盤プラットフォームの支援を受けて行われました。

【研究内容】

慢性腎臓病^{注1}は、我が国の成人 8 人に1人が患っており、新たな国民病として注目されています。尿タンパクの増加は腎臓病の指標の一つであり、尿タンパクが多いほど腎機能低下のリスクが上昇することが分かっています。腎臓には血液中の必要な細胞やタンパク質などは排出しないための仕組み「ろ過バリア」がありますが、多くの腎臓病では、糸球体というろ過装置の中の「ろ過バリア」が破綻し、尿中にタンパク質が漏れてしまいます。この「ろ過バリア」には、物質を大きさの違いで分ける篩(ふるい)であるサイズバリアと、電気的な篩であるチャージバリアの2種類があり(図1)、ヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)という陰性に帯電した糖タンパク質が、チャージバリアの正体と考えられてきました。

本研究科分子内分泌学分野の菅原明教授らのグループは、ヘパラン硫酸の合成に必要な遺伝子*Extl3*の欠損マウスを作成し、糸球体基底膜(図2)のHSPG発現を低下させることに成功しました。通説が正しければ、この遺伝子欠損マウスでは多量のタンパク尿が生じるはずですが、しかしながら、高塩食や高タンパク食、高血糖(糖尿病化)といった負荷をかけた状態でも、尿タンパクの増加は認められませんでした。また同マウスでは、糸球体係蹄(けいてい)壁(図3)の形態的变化が確認されました。ヒトのネフローゼ症候群^{注2}の一部では、同様の形態異常が尿タンパク漏出を引き起こすと考えられてきましたが、実際は直接的な原因ではないことが明らかになりました。

以上の研究結果は、尿タンパク漏出機構の解明に貢献することが期待されます。通説に一石を投じるであろう、腎臓病学の発展において非常に意義のある成果です。

【用語説明】

- 注1. 慢性腎臓病: 腎臓の正常な機能が慢性的に障害された状態。進行すると末期腎不全に至り、透析療法が必要となる。
- 注2. ネフローゼ症候群: 多量のタンパク尿と、血液中のタンパク質濃度の低下により全身がむくむ腎疾患の総称。

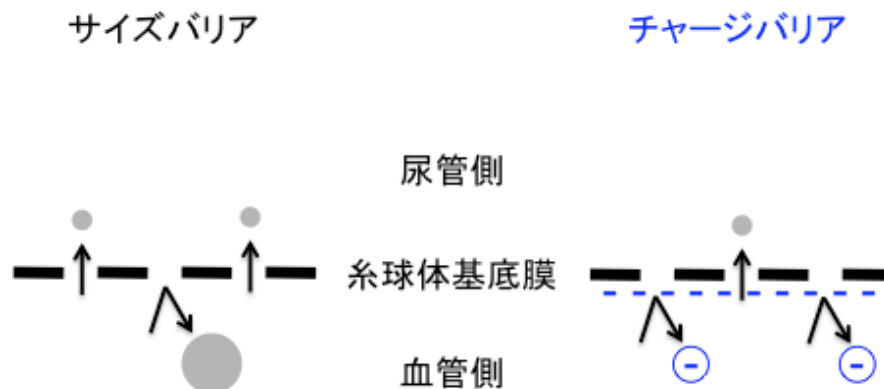


図1. 腎臓のろ過装置における2つの「ろ過バリア」

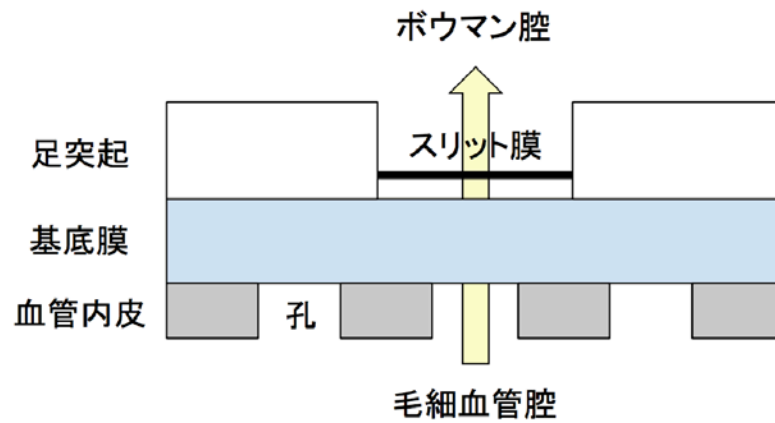


図 2. 糸球体糸蹄 (けいてい) 壁の構造
 糸蹄壁は、スリット膜で結合した足細胞の足突起、基底膜、血管内皮の3層からなる。黄矢印の方向に血液がろ過され、尿のもと(原尿)になる。

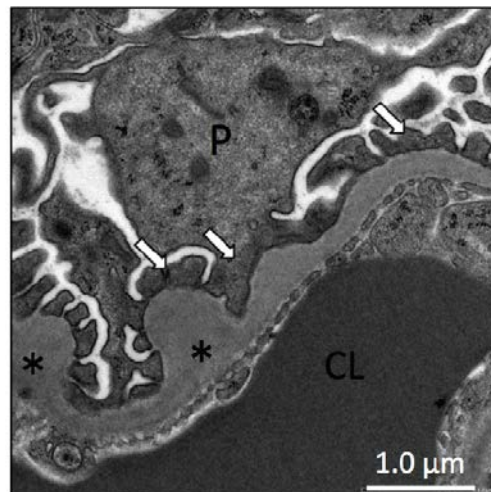


図 3. 糸球体糸蹄 (けいてい) 壁の電子顕微鏡像
 P:足細胞、白矢印:足突起の消失、*:基底膜の不整、CL:毛細血管腔

【論文題目】

English Title: The reduction of heparan sulphate in the glomerular basement membrane does not augment urinary albumin excretion.

Authors: Satoshi Aoki, Akiko Saito-Hakoda, Takeo Yoshikawa, Kyoko Shimizu, Kiyomi Kisu, Susumu Suzuki, Kiyoshi Takagi, Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, Toin H van Kuppevelt, Atsushi Yokoyama, Taiji Matsusaka, Hiroshi Sato, Sadayoshi Ito, Akira Sugawara

「糸球体基底膜におけるヘパラン硫酸の低下は尿中アルブミン漏出を増加させない」

著者名: 青木 聡、箱田 明子、吉川 雄朗、清水 恭子、金須 清美、鈴木 歩、高木 清司、水本 秀二、山田 修平、Toin H van Kuppevelt、横山 敦、松阪 泰二、佐藤 博、伊藤 貞嘉、菅原 明

掲載誌名: Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 33, Issue 1, 1 January 2018, Pages 26–33

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科分子内分泌学分野

教授 菅原 明(すがわら あきら)

電話番号: 022-717-8079

Eメール: akiras2i@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁(いなだ ひとし)

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp