

Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	帝京大学医学部内科学講座
氏 名	柴田 茂
研究テーマ	慢性腎臓病診療におけるリン酸化ミネラルコルチコイド受容体の意義

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

我が国の慢性腎臓病(CKD)患者は1000万人以上と推定され、新たな国民病とも言われるCKDの進行を抑制する治療薬の開発は喫緊の課題である。我々はCKDの進行因子について精力的に解析を行っており(Uchida S et al. Plos One 2015; Kuribayashi-Okuma et al. Ther Apher Dial 2016; Kumagai T et al. Clin Exp Nephrol 2016 など)、またCKDの悪化に核内受容体であるミネラルコルチコイド受容体(MR)の病的な活性化が関与することを明らかにしてきた(Shibata et al. Nat Med 2008, J Clin Invest 2011)。その一方で、現行のMR拮抗薬には高カリウム血症などの電解質関連副作用があり、特に腎障害患者での使用を妨げる大きな要因となっている。有害事象を軽減した次世代のMR拮抗薬が開発されれば、本邦の国民病とも言えるCKD患者にとって福音となる可能性がある(Shibata S et al. Hypertension Res in press)。そこで本研究ではMRの局所制御機構とその生理的・病理的意義の全貌解明を目指して以下に述べる検討を行った。

我々のこれまでの検討から、MRはリガンド結合領域(S843)においてリン酸化をうけ、MRの活性はリガンドとは独立に局所で制御されていることが明らかとなっている(Shibata et al. Cell Met 2013)。リン酸化MRは腎臓の間在細胞に選択的に存在し、同細胞でのMRの作用を局所にて制御していると考えられる。慢性腎臓病や高血圧におけるリン酸化MRの病的役割を明らかにするため、いくつかの動物モデルを用いてその変化を検討したところ、血清カリウム濃度の低下によってMRの脱リン酸化が誘導され、間在細胞におけるMRのリガンド感受性が変化することが判明した。実際に、カリウム欠乏状態のマウスに対して少量のアルドステロンを投与すると、間在細胞のMRシグナルが過剰活性化され、Cl⁻輸送体であるpendrinの発現が顕著に誘導された。このことから、低カリウム血症はMRを脱リン酸化させ、pendrinなどの間在細胞のNa-Cl輸送系を活性化することで、腎臓における食塩再吸収を亢進させるものと考えられる。本研究から、血清カリウム濃度の低下によってMRの脱リン酸化およびMR感受性亢進が引き起こされることが示され、カリウム代謝と血圧との関連の一機序として関与している可能性が示唆された。

また一連の研究の過程で、ユビキチンリガーゼ分子KLHL3がカリウム欠乏に伴う血圧上昇作用に関与していることも明らかとなった。低カリウム血症に伴い、リン酸化ならびに発現量の低下の両者によってKLHL3の作用が抑制され、その結果、基質であるWNKキナーゼの分解抑制ならびにSPAK/NCC系の活性化により遠位尿細管におけるNaCl再吸収機構が促進される。NCCの活性化は集合管レベルにおけるカリウム排泄を相対的に抑制することから、当該機構はカリウム喪失を防ぎ、その代償としてNaCl再吸収亢進が引き起こされるものと考えられる。以上の研究から腎臓におけるNaCl再吸収機構は相互に関連し、複雑なネットワークを形成していることが裏付けられた。

現在、MRリン酸化を担うキナーゼの本体、ならびにその調節機構の詳細解明に取り組んでいる。本研究の進展により、CKDや高血圧におけるMR活性異常の分子メカニズムの詳細が解明され、また、新規治療標的の同定に至ることが期待される。

Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	帝京大学医学部内科学講座
氏	名	柴田 茂

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Ishizawa K, Xu N, Loffing J, Lifton RP, Fujita T, Uchida S, <u>Shibata S</u> . Potassium depletion stimulates Na-Cl cotransporter via phosphorylation and inactivation of the ubiquitin ligase Kelch-like 3. Biochem Biophys Res Commun, in press 査読有
2	<u>Shibata S</u> , Ishizawa K, Uchida S. Mineralocorticoid receptor as a therapeutic target in chronic kidney disease and hypertension. Hypertens Res, in press 査読有
3	Kumagai T, Ota T, Tamura Y, Chang WX, <u>Shibata S</u> , Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. Clin Exp Nephrol in press 査読有
4	<u>Shibata S</u> . Context-dependent mechanisms modulating aldosterone signaling in the kidney. Clin Exp Nephrol, 20: 663-670, 2016 査読有
5	Kuribayashi-Okuma E, <u>Shibata S</u> , Arai S, Ota T, Watanabe S, Hisaki H, Okazaki T, Toda T, Uchida S. Proteomics approach identifies factors associated with the response to LDL apheresis therapy in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. Ther Apher Dial.
6	Uchida S, Chang WX, Ota T, Tamura Y, Shiraishi T, Kumagai T, <u>Shibata S</u> , Fujigaki Y, Hosoyamada M, Kaneko K, Shen ZY, Fujimori S. Targeting uric acid and the inhibition of progression to end-stage renal disease—a propensity score analysis. Plos One 10:e0145506, 2015. 査読有
7	Chang W, Asakawa S, Toyoki D, Nemoto Y, Morimoto C, Tamura Y, Ota T, <u>Shibata S</u> , Fujigaki Y, Shen Z, Uchida S. Predictors and the subsequent risk of end-stage renal disease: usefulness of 30% decline in estimated GFR over 2 years. Plos One, 10:e913297, 2015 査読有
8	<u>柴田 茂</u> . アルドステロン-ミネラルコルチコイド受容体系に関する新知見. Annual review 腎臓 2016:9-17 査読無

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016/10	第 39 回日本高血圧学会学術集会、柴田茂、腎臓からみた食生活習慣と高血圧.
2	2016/9	ISH 2016 satellite symposium, Renin-angiotensin-aldosterone system, Shigeru Shibata, Regulation of mineralocorticoid receptor signals in the kidney.
3	2016/9	The 17 th International SHR Symposium, Shigeru Shibata, Hypertension and the kidney: recent advances.
4	2016/9	第 17 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、柴田茂、腎臓におけるアルドステロンシグナルの修飾メカニズム.
5	2016/5	第 59 回日本腎臓学会学術総会、広浜大五郎、Pendrin と NCC 発現調節におけるアンジオテンシン II とアルドステロンの異なる役割.
6	2016/5	第 59 回日本腎臓学会学術総会、Xu Ning、Potassium deficiency augments pendrin through mineralocorticoid receptor dephosphorylation in aldosterone excess.
7	2016/3	Gordon Research Conference (Angiotensin) , Shigeru Shibata, Uncovering pathways downstream of angiotensin II signaling in the distal nephron of the kidney.
8	2015/10	第 38 回日本高血圧学会学術集会、柴田茂、腎臓における体液調節機構と食塩感受性高血圧の病態の研究：特にミネラルコルチコイド受容体の制御機構の解明.
9	2015/5	第 58 回日本腎臓学会学術総会、柴田茂、腎臓におけるミネラルコルチコイド受容体の制御機構.
10	2015/5	第 58 回日本腎臓学会学術総会、柴田茂、ミネラルコルチコイド受容体におけるリン酸化の意義.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		