

第 9 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（追加助成） <概要>

所 属	東京慈恵会医科大学
氏 名	的場 圭一郎
研究テーマ	糖尿病腎症の病態における糸球体上皮細胞 ROCK2 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

【目的】

糖尿病腎症から慢性透析に移行した患者の生存率は著しく不良であり、多くの患者が主に心血管疾患によって死亡する。腎症の病態解明と新たな治療法の確立は医療経済的側面からも重要であり、2018 年の厚生労働省腎疾患対策検討会では、今後 10 年間で年間新規透析導入患者数を 10%減少させるという成果目標も設定されている。

低分子量 G 蛋白 Rho の下流分子 Rho-kinase (ROCK) は、細胞の形態や伸縮性を制御するセリン・スレオニンキナーゼである。我々はこれまでに、ROCK が糖尿病の腎組織で活性化されており、ROCK シグナルの阻害が齧歯類における糖尿病腎症の進展を抑制することを報告してきた。しかし、ROCK1、ROCK2 という二つのアイソフォームがどのように腎症の病態を制御するかは不明であった。本研究では、腎組織に高度に発現する ROCK2 アイソフォームに着目し、ROCK2 の病態的、治療的意義を解明することを目的とする。

【手法】

腎糸球体上皮特異的 ROCK2 欠損マウス (PR2KO) で腎症モデルを独自に作製し、ROCK2 のアイソフォーム特異的な機能解析を実施した。また、腎症を有する患者腎組織において ROCK2 活性を評価し、ROCK2 阻害作用を有する薬剤の腎保護効果を検証する小規模観察研究を行った。

【結果】

野生型マウスと比較して、PR2KO では STZ 投与や高脂肪食、db/db マウスで誘導される尿アルブミン値増加と腎肥大、糸球体メサンギウム領域の拡大が抑制された。RNA-Seq による遺伝子発現プロファイリングでは、ROCK2 欠損糸球体上皮で代謝や PPAR シグナルに関わる経路が大きく変化していた。特に、ROCK2 は PPARα の発現抑制を介して糸球体上皮の細胞死を誘導することが示唆された。

以上のような基礎的結果を踏まえ、次にヒトにおける ROCK2 の治療学的意義を検討した。正常腎に比較して、腎症の腎組織では ROCK2 の基質である MYPT1 のリン酸化亢進、すなわち ROCK2 活性化が示唆された。そこで、当大学病院を受診した 23,241 名の糖尿病症例データベースから ROCK2 阻害作用を有する塩酸ファスジルが投与された 15 症例を抽出し、腎保護効果を検証した。その結果、少数例での検討ではあるものの、塩酸ファスジル投与後では投与前と比較して尿蛋白が有意に減少していた。

【意義】

糖尿病腎症は糖尿病患者の生命予後を規定する血管併発症であり、生活の質を維持するためにも病態の進行抑制が求められる。本研究から、ROCK2 が腎エネルギー代謝と腎症の進行を制御する重要なシグナル分子であることが明らかになり、ROCK2 を標的とした創薬と腎症に対する新たな治療戦略確立へ向けた大きな第一歩となった。ROCK2 は糖尿病腎症のみならず、悪性腫瘍や中枢神経疾患など、広範な疾病の病態に関与しており、本研究をさらに発展させることで、「細胞内シグナル伝達異常」という観点から様々な疾患の病因解明、診断、創薬に向けたシーズ探索が可能となる。

第 9 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

所 属	東京慈恵会医科大学
氏 名	的場 圭一郎

1. 論文発表実績

- 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。
- 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- 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 <論文 PDF 添付あり>

1	<u>Matoba K*</u> , Takeda Y, Nagai Y, Sekiguchi K, Ukichi R, Takahashi H, Aizawa D, Ikegami M, Tachibana T, Kawanami D, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. ROCK2-induced metabolic rewiring in diabetic podocytopathy. Commun Biol. 2022; 5: 341. 査読あり.
2	<u>Matoba K*</u> , Sekiguchi K, Nagai Y, Takeda Y, Takahashi H, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. Renal ROCK activation and its pharmacological inhibition in patients with diabetes. Front Pharmacol. 2021; 12: 738121. 査読あり.
3	
4	

② <論文 PDF 添付なし>

1	
2	
3	

2. 学会発表実績

- 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。
- アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。
- 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	2022年10月21日	第37回日本糖尿病合併症学会・第28回日本糖尿病眼学会総会。Young Investigator Award 受賞講演。的場 圭一郎。糖尿病腎症の新規治療法確立へ向けた ROCK シグナル機構の解明。
2	2022年6月2日	第95回日本内分泌学会学術総会。的場 圭一郎，関口 賢介，永井 洋介，高橋 紘，宇都宮 一典，西村 理明。糖尿病腎症の腎組織における ROCK 活性化と治療意義。
3	2021年6月25日	American Diabetes Association's 81st Scientific Sessions. Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Kanazawa Y, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R. ROCK2-mediated podocyte dysfunction in diabetic nephropathy.
4	2021年5月20日	第64回日本糖尿病学会年次学術集会。的場 圭一郎，竹田 裕介，赤嶺 友代，永井 洋介，浮地 里佳子，関口 賢介，金澤 康，横田 太持，宇都宮 一典，西村 理明。腎糸球体 ROCK2 のエネルギー代謝異常を介した糖尿病腎症の進展機序。

3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		