

## 公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	細胞極性制御に基づくリン恒常性維持機構の解明
所 属 機 関	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
氏 名	奥嶋 拓樹
<p>腎機能低下の有無に関わらず血清リン濃度高値と生命予後悪化は関連しており、生体内のリン恒常性を維持することは重要である。腎近位尿細管上皮細胞(Proximal tubule epithelial cell: PTEC)は「極性」、すなわち尿細管腔(apical)側と基底膜(basal)側という方向性を有しており、物質の細胞内極性輸送が重要な役割を果たす。<u>腎近位尿細管上皮細胞において受容体やトランスポーターが適切に局在すること、すなわち細胞極性を維持することは生体恒常性に重要である。</u>PTECのapical側に存在するナトリウムリン酸トランスポーター(NaPi2a, NaPi2c)がリン再吸収に重要な役割を担うことは広く知られており、PTHやFGF23等のリン利尿因子により腎近位尿細管細胞におけるNaPi2a/cの局在および発現量は変化する。PTHやFGF23は腎臓のNapi2a/c以外にも骨や心臓など様々な臓器に影響を与えるため、リン利尿を目的としてPTHやFGF23を投与することは困難である。そこで我々は“<u>NaPi2aのapical側への局在制御機構を明らかにすれば、より腎特異的な新規リン制御薬開発の分子基盤創生に繋がる可能性がある</u>”のではないかと我々は考えた。それらの膜蛋白は細胞内の小胞体(ER)・Golgi体で合成された後、輸送小胞により細胞膜上へと運ばれ、輸送小胞と細胞膜上のsoluble NSF attachment protein receptor complex (SNARE)蛋白により膜融合が起こり、小胞内の膜蛋白が細胞膜上に輸送される。SNARE蛋白の一つであるSyntaxin 3(STX3)は、これまで動物実験においてPTEC apical側での発現が確認されているが、その機能に関する検討は十分になされていない。</p> <p>本研究では、遺伝子改変マウスや培養細胞等を用いてSTX3によるPTECの極性制御を明らかにする。また、STX3遺伝子に変異を持つ患者の臨床データを解析し、ヒト腎臓におけるSTX3の機能を検討した。PTEC特異的<i>Stx 3</i>ノックアウトマウス(<i>Stx3</i>-cKO)では、Control群と比べ、尿中リン・糖・低分子蛋白の尿中排泄増加を認め、Fanconi症候群を呈することが明らかになった。またそれらの再吸収にそれぞれ関わるapical側のトランスポーター・受容体であるNaPi2aの局在異常、SGLT2の発現低下、Megalynの輸送異常が観察された。以上のことから、STX3はPTECにおいて、apical側のトランスポーターや受容体の適切な局在、極性維持に重要な役割を果たしていることが示唆された。STX3遺伝子変異を持つ患者2名の臨床データを解析した結果、1人目は尿中リン・尿酸・低分子蛋白の排泄増加を、2人目は汎アミノ酸尿を認め、マウスモデルと同様にFanconi症候群を呈していることが明らかになった。リン恒常性維持機構にとって重要なNaPi2aをはじめとするPTECのトランスポーター・受容体の発現制御の機序の一部を明らかにすることができた。現在上記内容をまとめ、論文投稿中である。</p>	