慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Slowly progressive, angiotensin II -independent glomerulosclerosis in human (pro)renin-receptor-transgenic rats
Sub Title	ヒト(プロ)レニン受容体トランスジェニックラットにおけるアンジオテンシン皿と独立した緩徐進行性の腎糸球体硬化
Author	金城, 雪
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.4 (2007. 12) ,p.10-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20071202-0010

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Slowly Progressive, Angiotensin Ⅱ-Independent Glomerulosclerosis in Human (Pro)renin-Receptor-Transgenic Rats

（ヒト（プロ）レニン受容体トランスジェニックラットにおける アンジオテンシンⅡと独立した緩徐進行性の腎糸球体硬化）

金　城　　雪

内容の要旨

（プロ）レニン受容体は、2003年に同定された一回膜貫通型蛋白で、様々な臓器に発現し、プロレニンが結合することによって２つの作用を発揮する。第一に、プロレニンを非蛋白融解的に活性化し、アンジオテンシン（Ang）Ⅰを産生する酵素活性（いわゆるレニン活性）を獲得させレニン・アンジオテンシン系（RAS）を活性化する。第二に、受容体細胞内伝達経路として受容体細胞内ドメインのチロシンリン酸化を介してMAPK（mitogen-actiated protein kinase）の活性を引き起こす。ヒト（プロ）レニン受容体を発現させたCOS7細胞及びヒト培養血管平滑筋細胞を用いた実験においてラットプロレニンはヒト（プロ）レニン受容体を刺激するにもかかわらず、ヒト受容体に結合したラットプロレニンは酵素活性を発揮しないことが示された。それゆえ、ヒト（プロ）レニン受容体を過剰発現させたトランスジェニックラット（TG）では、組織RASが活性化することなく（プロ）レニン受容体細胞内伝達経路のみが亢進することが考えられた。実際にTGを作成したところ、以下の実験結果を見た。

TGにおいて加齢とともに蛋白尿が顕著になり、28週齢では腎AngⅡ量は増加することなく腎糸球体硬化をきたした。受容体結合部位であるプロレニン部分を含む擬似ペプチドである（プロ）レニン受容体ブロッカー（PRRB）は、プロレニンが（プロ）レニン受容体に結合するのを拮抗的に阻害するが、このPRRBはTGにおいて、腎AngⅡ量を変えることなく蛋白尿・腎糸球体硬化の進展を完全に抑制した。一方、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）は腎AngⅡ量を有意に減少させたにもかかわらずTGにおける腎症の進展を抑制しえなかった。またヒト（プロ）レニン受容体を過剰発現させたTGの腎臓において、有意な活性化ERK，活性化p38，活性化JNKが認められた。しかし、野生型ラットの腎臓においてはMAPK活性の増強は見られず、TGに認められたMAPK活性の増強は、ACEiで影響を受けず、PRRBの慢性投与で抑制された。また、AngⅡ受容体とクロストークするepidermal-growth-factor-receptor（EGFR）の活性化はTGの腎において認められなかった。以上より、ヒト（プロ）レニン受容体はAngⅡ非依存性の機序を介して腎MAPKを刺激することによって緩徐に発症し進行する腎症を来たすことが明らかとなった。

論文審査の要旨

2002年にクローニングされたヒト（プロ）レニン受容体（PRR）は、プロレニンと結合すると、アンジオテンシン(Ang)IIの産生を惹起すると同時に、この経路とは独立したMAPK系を介した細胞内シグナルトランスダクションを賦活化する。本研究では、後者のみが有意に賦活化したヒト（プロ）レニン受容体トランスジェニックラット（TG）の作成により、PRRが腎において後者の機序のみで緩徐に発症進行する腎症を来たすことをin vivoで初めて明らかにした。

審査では、まずPRRの生理学的意義について質問がなされた。組織レニン・アンジオテンシン系（RAS）の意義は臨床的にも証明されているが、その活性化機序はこれまで不明であった。PRRはその鍵となる可能性が高い、と回答された。また、PRRによる、AngIIとは独立した新しいシグナル伝達経路の意義について質問された。現在心・血管障害の患者にRAS抑制薬が広く使用されているが、PRRが高発現している症例では、RAS抑制薬によるネガティブフィードバックによりプロレニン発現は上昇しており、従来のRAS抑制薬が及ばない経路が賦活化されると考えられる。これがRAS抑制薬の効きにくい症例や、アルドステロンブレークスルー（RAS抑制薬投与患者において次第に抑制されていたアルドステロン値が再上昇してくる現象）の一因となっている可能性が考えられる、と回答された。

次に、PRRの発現調節機構について質問がなされた。脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにおいて高血圧を発症しかつ脳卒中を来たしていない８週齢では、PRRが３倍程度高発現しており、圧負荷が発現促進因子の一つである可能性がある。また、心・脳に主に発現している転写因子PLZF（promyelocytic zinc finger protein）は、レニンがPRRに結合することで活性化され、直接PRR遺伝子発現を抑制するという報告がある、と回答された。

更に、TGにおいて腎臓以外での形質変異につき質問がなされた。半年の観察では死亡率は零でありまた、肉眼的に心肥大や他臓器に異常はなかったが、現在糖尿病にして観察中であるが、ある状況下では突然死が有意に増えており、今後各臓器の詳細な検討が必要と思われる、との回答がなされた。

最後に、本実験において、MAPKの活性化と腎繊維化を起こすTGFβ発現の因果関係に関して質問された。ヒトの腎メサンギウム細胞においてMAPKのシグナル下流にTGFβが存在すること、かつレニンがPRRと結合することによりTGFβ発現が増加すること、等が報告されている。本研究においても、MAPKとTGFβが同様の変化を示し、これらが生体においても相互関係していることが示唆された、と回答された。

以上、PRRの病態生理学的な意義は大きく、PRR阻害薬の開発は臨床的に大変有望であると評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　伊藤　裕
　　病理学　岡田　保典　　内科学　小川　　聡
　　薬理学　安井　正人
学力確認担当者：池田　康夫
　　審査委員長：岡田　保典

試問日：平成19年 7月 5日