



東北大学



東北メディカル・メガバンク機構
TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION



2017年2月24日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学東北メディカル・メガバンク機構
東北大学大学院薬学研究科
日本医療研究開発機構

腎性尿崩症の新たな発症メカニズムを発見

- 胎児・乳児期の環境ストレスは腎性尿崩症を引き起こす -

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科の鈴木隆史講師（医化学分野）、山本雅之教授（医化学分野・東北メディカル・メガバンク機構 機構長）らは、腎臓の発生期における遺伝子発現の制御因子（転写因子と呼びます）Nrf2 の過剰な活性化が腎性尿崩症^{*}を引き起こすことを発見しました。

これまでの研究で、全身で常に Nrf2 を高レベルで発現する遺伝子改変マウスを作製すると、マウスは食道閉塞による母乳摂取不全のため生後間もなく死亡してしまうことがわかっていました。そこで今回、従来は生後すぐに死亡してしまっていた、全身で常に Nrf2 を高レベル発現するマウスにおいて、食道における Nrf2 発現だけを特異的に抑制して、その時点での死亡を回避したマウスを作出しました。そうしたところ、このマウスは期待通り成獣まで生存が可能になり、食道以外の全身での Nrf2 高レベル発現の影響を調べることが可能になりました。

本研究では、このように複数の作用点を持つ転写因子を欠失したマウスが最初の作用点で致死になってしまった際に、従来不可能であった次の作用点を発見する手法を新たに開発しました。この新たに作出したマウスを NEKO マウスと命名し、詳しく調べたところ、腎臓における Keap1 欠失とそれが惹起する Nrf2 の過剰活性化が、腎性尿崩症を引き起こすことを発見しました。さらに、この腎性尿崩症の発症には腎臓の発生期における Nrf2 の過剰活性化が重要であることがわかりました。本研究の成果から、腎臓が形成される時期の過剰な環境ストレスへの暴露は腎性尿崩症を引き起こすリスクがあることが示唆されます。

この成果は 2017 年 2 月 24 日（日本時間 24 日午後 7 時）以降に英国科学雑誌「Nature Communications」のオンライン版で公開されます。

【本研究の背景】

Nrf2 は環境ストレスに応答して活性化する転写因子であり、様々な局面で生体を保護します。Nrf2 は通常 Keap1 により抑制されていますが、Keap1 遺伝子を欠失した場合に

は、ストレスがない状態でも Nrf2 は常に活性化します。私たちが以前に作出した *Keap1* 遺伝子を全身で欠失したマウスは、食道の閉塞による母乳摂取不全のため生後間もなく死亡してしまうため、詳細に調べることが困難でした。そこで、私たちは食道における Nrf2 の発現を欠失することで、成獣まで生育できる *Keap1* 遺伝子欠失マウスを作製し、食道以外の全身の臓器・組織での Nrf2 過剰活性化による影響を検討しました。

【本研究の成果】

食道以外の全身の臓器・組織で Nrf2 が過剰活性化した成獣マウスを詳しく調べたところ、腎尿細管のアクアポリン水チャネルの発現量が低下することにより、水の保持機構が正常に働かなくなり、大量の尿を排泄する病態、すなわち尿崩症を引き起こすことが明らかになりました。この事象をさらに検討するために、*Keap1* 遺伝子の発現を胎児期から腎臓特異的に破壊して、Nrf2 を活性化させたマウスを作出しましたが、このマウスも、同じように尿崩症を発症したことから、腎臓における Nrf2 活性化が原因であることが実証されました。一方、成獣になってから同様に *Keap1* 遺伝子を破壊して、腎臓特異的に Nrf2 を活性化させたマウスは、尿崩症を発症しませんでした。これらの検討結果から、この腎性尿崩症の発症には腎臓の発生期における Nrf2 の過剰活性化が重要であることが理解されました。すなわち、腎臓の発生期における Nrf2 の過剰活性化は尿崩症を引き起こすことが明らかになりました。

【今後の展望】

腎性尿崩症は、抗利尿ホルモン 2 型受容体の遺伝子異常による先天性の病型がよく知られていますが、環境要因による後天性の腎性尿崩症の原因はこれまでよくわかっていませんでした。本研究により、マウスの腎臓形成期における過剰なストレスによる Nrf2 の異常活性化が腎性尿崩症を引き起こす可能性が示されました。このことから、ヒトにおいても腎臓形成期である胎児・乳児期に環境汚染物質などに暴露すると、Nrf2 が過剰活性化し、その結果として腎性尿崩症を引き起こす可能性があることが示唆されます。本研究の成果は、今後の腎性尿崩症の発症機序の理解に役立つことが期待されます。

また、Nrf2 は酸化ストレスなどに対する生体保護に働くため、Nrf2 活性化剤は腎臓を含む様々な臓器を対象に、疾患の予防や治療に応用されることが期待されています。本研究の知見は、妊婦・乳幼児が Nrf2 活性化剤を服用すると後天的な腎性尿崩症を発症するリスクがあることを示唆していますので、この知見は今後の Nrf2 活性化剤の開発において役立つことが期待されます。

【研究について】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究開発領域（研究開発総括：宮坂昌之）における研究開発課題「環境応答破綻がもたらす炎症の慢性化機構と治療戦略」（研究開発代表者：山本雅之）、文部科学省 科学研究費補助金、公益財団法人三菱財団、公益財団法人武田科学振興財団の支援を受けて行われました。なお、AMED-CREST 研究開発領域は、平成 27 年 4 月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）より移管されたものです。

【用語解説】

※ 腎性尿崩症：

腎臓の腎尿細管細胞の抗利尿ホルモンに対する反応の障害により尿の濃縮ができず、大量の希釈尿の排泄に至る疾患。

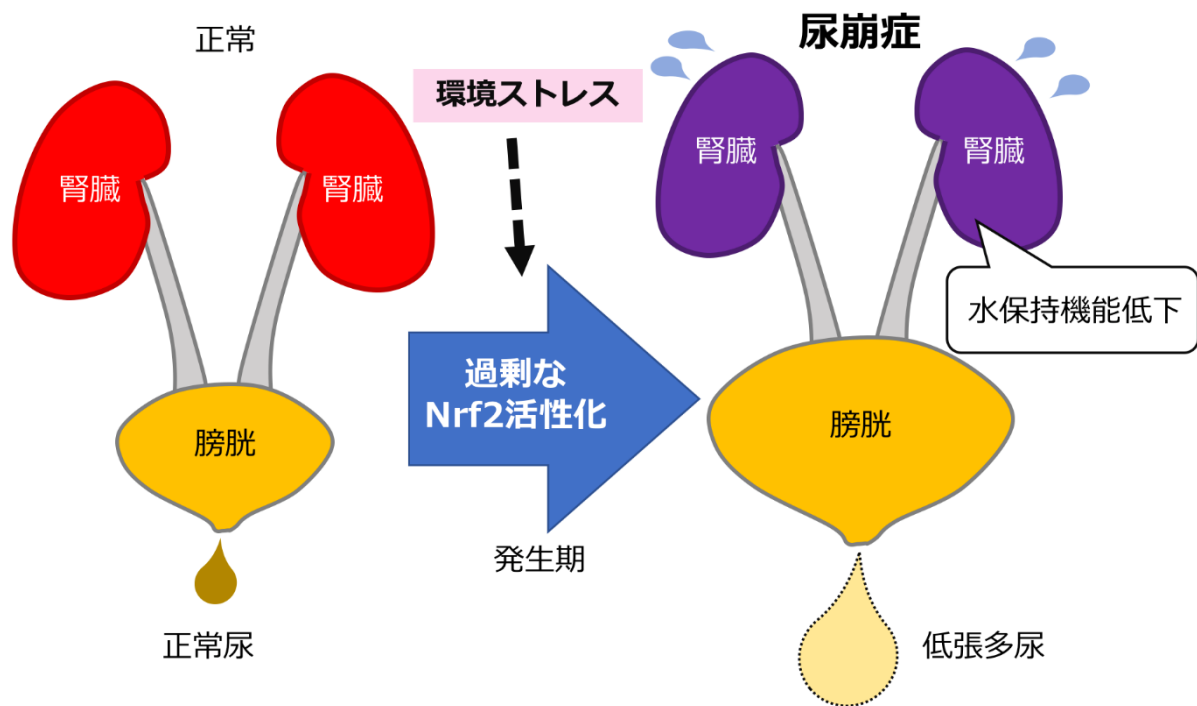


図1 腎臓発生期における Nrf2 活性化は腎性尿崩症を発症する

本研究では、腎臓の発生期における Nrf2 の過剰な活性化が、腎臓における水保持機能を低下させ、低張多尿を引き起こすことを発見しました。

【論文名】

Hyperactivation of Nrf2 in early tubular development induces nephrogenic diabetes insipidus

「尿細管発生初期における Nrf2 の過剰な活性化は腎性尿崩症を引き起こす」

掲載予定誌: *Nature Communications*

■研究施設と研究者■

本研究は、東北大学に所属する 10 名の研究者による、共同研究として実施されました。

○東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

鈴木隆史（講師）、関詩織（大学生）、平本圭一郎（大学院生）、長沼絵理子（技術補助員）、小林枝里（助教）、山岡彩香（大学院生）、Liam Baird（助教）、山本雅之（教授）

○東北大学大学院薬学系研究科 臨床薬学分野

高橋信行（准教授）、佐藤博（教授）

○東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

山本雅之（機構長）

【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 医化学分野

東北メディカル・メガバンク機構長

教授 山本 雅之 (やまもと まさゆき)

電話番号：022-717-8084

E メール：masiyamamoto@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

広報戦略室

大学院医学系研究科 医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号：022-717-7908

FAX 番号：022-717-7923

E メール：f-nagami@med.tohoku.ac.jp

(AMED に関すること)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

戦略推進部 研究企画課

電話番号：03-6870-2224

FAX 番号：03-6870-2243

E メール：kenkyuk-ask@amed.go.jp