

ポドサイトにおける GC-A と p38 MAPK の欠損はアルドステロンによる腎障害を増悪させる  
-ポドサイト-内皮連関における PAI-1 の関与-

## 概要

慢性腎不全患者は全世界で増加傾向を示しています。我が国でも慢性腎不全の患者は増え続け、慢性腎不全となるリスクが高い慢性腎臓病（CKD）患者は1,330万人とされています。腎臓には血液をろ過する糸球体という毛細血管による網目状構造物があります。またポドサイトとは糸球体毛細血管を覆うように存在し、蛋白尿に対するバリアー機能を果たす細胞で、毛細血管の内皮細胞と協調して恒常性を維持しています。京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 横井秀基講師、柳田素子教授、杉岡清香診療助教らは、ナトリウム利尿ペプチド ANP と BNP の受容体である GC-A（グアニル酸シクラーゼ A）及びその下流にある p38 MAPK（p38 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ）の両者をポドサイトで欠失させることにより、アルドステロンと高塩負荷によるポドサイト障害が増悪することを見出しました。p38 MAPK はサイトカインやショックなどのストレス刺激に応答する MAPK であり、細胞の分化やアポトーシス（プログラム化した細胞死）に関与しています。また GC-A と p38 MAPK 欠損による著明なポドサイト障害は、糸球体毛細血管内に血栓を伴う内皮細胞障害も引き起こし、その腎障害が PAI-1 阻害により改善することを明らかにしました。

本成果は、2023年6月23日に国際学術誌「*Kidney International*」にオンライン掲載されました。

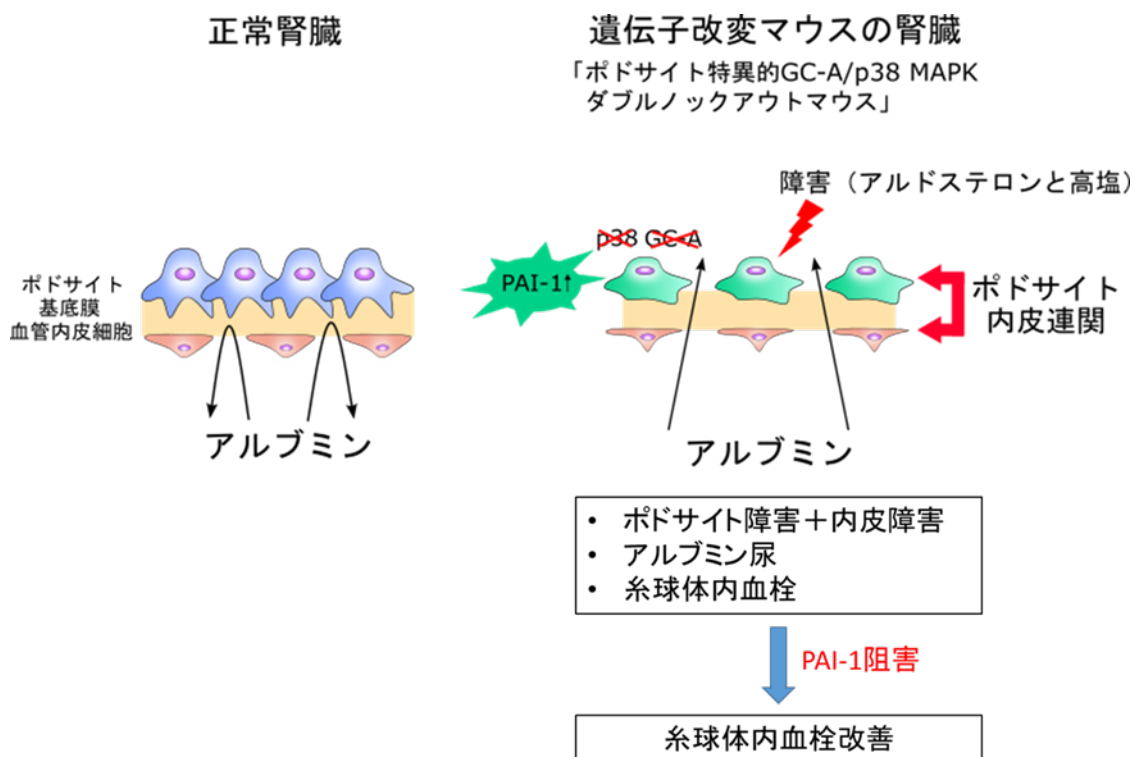


図. ポドサイト特異的 GC-A および p38 MAPK のダブルノックアウトマウスはアルドステロン、高塩負荷により多量の蛋白尿を伴うポドサイト障害と糸球体毛細血管内血栓を伴う内皮障害を発症し、中和抗体による PAI-1 阻害で改善が認められ、新規治療候補となり得る。

## 1. 背景

高齢化に伴い、慢性腎不全患者は全世界で増加傾向を示している。慢性腎不全となるリスクの高い慢性腎臓病（CKD）は、心臓病や脳卒中など心血管疾患との関連も指摘されている。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は腎障害を増悪させることが知られており、これらに拮抗するナトリウム利尿ペプチドとして ANP と BNP が存在し、その受容体である GC-A 及びその下流にある p38 MAPK のポドサイトにおける役割を検討した。

## 2. 研究手法・成果

ポドサイトにおいて GC-A と p38 MAPK が欠損している pod-GC-A/p38 MAPK ダブルノックアウトマウスを作製し、アルドステロンと高塩負荷を行うと、多量のアルブミン尿、糸球体毛細血管内血栓、腎障害を認めた。また pod-GC-A/p38 MAPK ダブルノックアウトマウスの糸球体の PAI-1 の mRNA 発現量はコントロール群と比較して増加しており、PAI-1 中和抗体を腹腔内投与することにより、糸球体毛細血管内血栓の改善を認めた。また、培養細胞系においてもポドサイトの GC-A と p38 MAPK を低下させると、ポドサイトと糸球体内皮細胞で TGF- $\beta$  mRNA 発現が増加し、PAI-1 阻害薬投与により改善を認めた。腎障害においてポドサイトの GC-A、p38 MAPK は重要な働きをしており、その欠失によりアルドステロン・高塩誘導性の腎障害が著明に増悪し、PAI-1 阻害で改善することを見出した。

## 3. 波及効果、今後の予定

ポドサイト・内皮細胞障害に対する新たな予防法・治療薬の開発につながると考えられる。

## 4. 研究プロジェクトについて

- 関連研究機関は京都大学、田附興風会医学研究所北野病院、横浜市立大学、東海大学、バルセロナ生物医学研究所である。
- 本研究は科研費 17K09697, 20K08633（横井秀基）、21K16188（山田博之）、18K15973, 20K17278, 22K08310（石井輝）、17K16079（森慶太）、19K17740, 21K16189（大野祥子）、20K17246（加藤有希子）、持田記念医学薬学振興財団研究助成（山田博之）、喫煙科学研究財団研究助成（横井秀基、石井輝）、日本透析医会研究助成（横井秀基）によって行われた。

### <用語解説>

- GC-A；グアニル酸シクラーゼ A、p38 MAPK；p38 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ、ANP；心房性ナトリウム利尿ペプチド、BNP；脳性ナトリウム利尿ペプチド、PAI-1；プラスミノゲン活性化抑制因子-1

### <研究者のコメント>

慢性腎臓病は画期的な治療薬に乏しく加齢とともに進行性であるため、新規治療方法の確立が重要です。蛋白尿を伴う腎障害の場合は、ポドサイトを保護することが腎保護につながると考えられるため、ポドサイト研究をさらに進めたいと考えています。

<論文タイトルと著者>

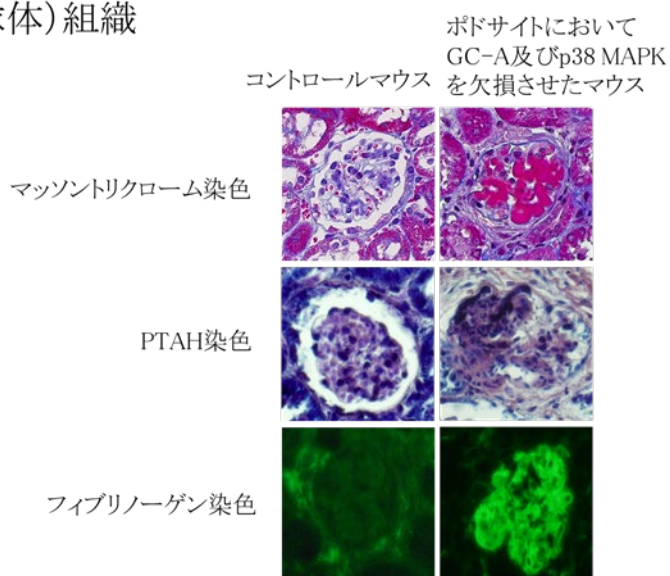
タイトル : Dual deletion of guanylyl cyclase-A and p38 mitogen-activated protein kinase in podocytes with aldosterone administration causes glomerular intra-capillary thrombi

著者 : Sayaka Sugioka, Hiroyuki Yamada, Akira Ishii, Yukiko Kato, Ryo Yamada, Keita P. Mori, Shoko Ohno, Takaya Handa, Akie Ikushima, Takuya Ishimura, Keisuke Osaki, Takeshi Tokudome, Taiji Matsusaka, Angel R. Nebreda, Motoko Yanagita, Hideki Yokoi

掲載誌 : *Kidney International* DOI: 10.1016/j.kint.2023.06.007

<参考図表>

腎(糸球体)組織



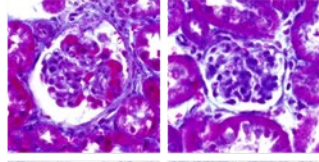
コントロールマウス、ポドサイトにおいてGC-A及びp38 MAPKを欠損させたマウスに高塩、アルドステロン負荷を行うと、コントロールマウスでの腎障害は軽微であるが、ポドサイトにおいてGC-A及びp38 MAPKを欠損させたマウスでは、糸球体毛細血管内に著明なフィブリン血栓を認める。

## 腎(糸球体)組織

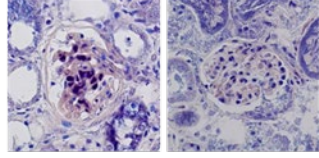
ポドサイトにおいて  
GC-A及びp38 MAPK  
を欠損させたマウス

正常IgG投与 PAI-1中和抗体投与

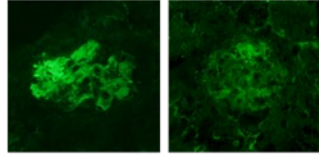
マッソントリクローム染色



PTAH染色



フィブリノーゲン染色



ポドサイトにおいてGC-A及びp38 MAPKを欠損させたマウスに高塩、アルドステロン負荷を行い、PAI-1中和抗体を投与すると、糸球体毛細血管内のフィブリン血栓は改善を認める。