

報道関係各位

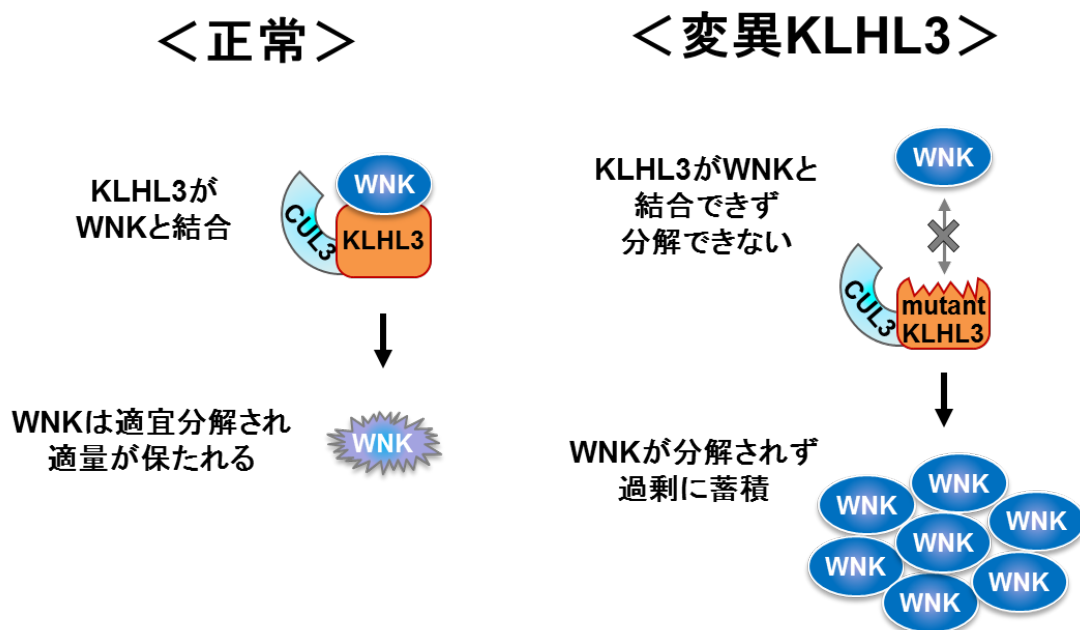
平成26年8月27日

国立大学法人 東京医科歯科大学

塩分摂取が高血圧に結びつくメカニズムを新たに解明 — 塩分感受性調節に関わる蛋白質の分解機構を発見 —

【ポイント】

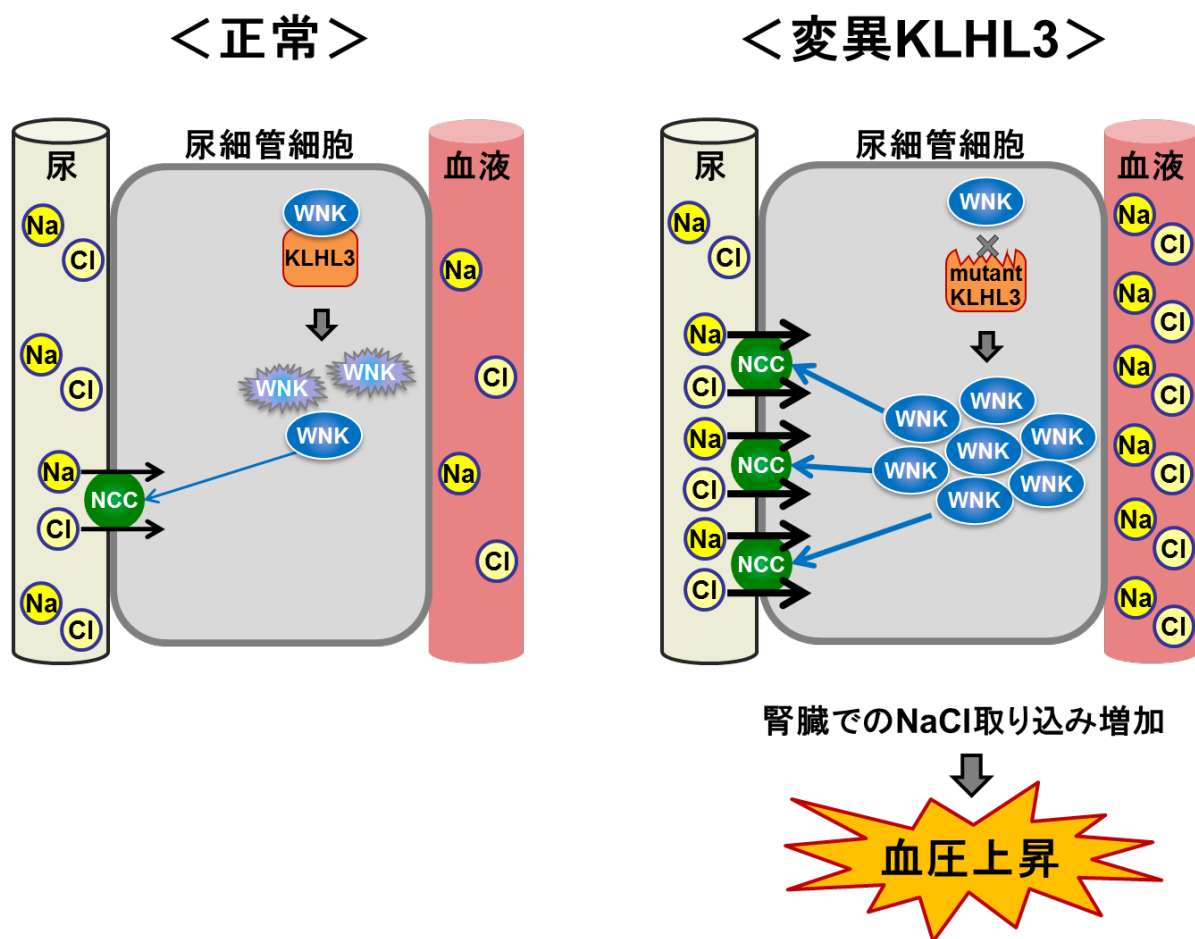
- 塩分感受性高血圧を呈する偽性低アルドステロン症Ⅱ型(PHAIⅡ)という遺伝性疾患の病態解明を通して、WNK キナーゼによる腎臓での新たな塩分排出調節機構・血圧制御機構を長年研究してきました。
- 今回我々は PHAIⅡ 患者に見られる KLHL3 遺伝子変異と同じ変異を持つ遺伝子改変マウスを作製・解析しました。その結果、KLHL3 の変異により WNK 蛋白質が分解されず過剰に蓄積することで WNK の働きが強まり、体外に塩を適切に排出することができなくなることが原因であることを突き止めました。
- 塩分感受性高血圧の新たな病態を解明しました。KLHL3 は新規創薬ターゲットとして期待できます。



【図1】 腎臓において、KLHL3 は WNK を適宜分解し量を調節している

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・腎臓内科学分野の須佐紘一郎特任助教・蘇原映誠講師・内田信一教授の研究グループは、熊本大学との共同研究で、KLHL3 の変異により、腎臓での塩分再吸収を制御

する WNK キナーゼを蛋白分解できなくなることで高血圧が起きることをつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに厚生労働省科学研究費補助金、独立行政法人日本学術振興会、公益法人ソルトサイエンス研究財団、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人万有生命科学振興国際交流財団、公益財団法人車両競技公益記念財団の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Human Molecular Genetics (ヒューマンモレキュラージェネティクス) のオンライン版 Advance Access に 2014 年 5 月 12 日にドラフトが公開され、同誌の 2014 年 10 月 1 日号に掲載される予定です。



【図 2】 KLHL3 の異常で起こる血圧上昇のしくみ

【研究の背景】

高血圧は重要な疾患ですが、数多くの因子が関わっており、未だ病態の全容解明には至っていません。我々はその手がかりを得るため、単一の遺伝子異常で塩分感受性高血圧症を引き起こす偽性低アルドステロン症 II 型(PHAI)に着目しました。

PHAI の原因遺伝子としては with-no-lysine kinase (WNK) の一員である WNK1 及び WNK4 が同定されました。WNK は OSR1 と SPAK という 2 つの分子をリン酸化することによって活性化させ、活性化した OSR1 と SPAK はさらに NaCl 共輸送体(NCC)をリン酸化して活性化させるという WNK シグナルを形成しています。リン酸化を受けた NCC は、原尿から塩分を取り込んで体内に貯留する働きがあります。PHAI では、WNK シグナル

が正常より強まることによって NCC が活性化し、塩分が体内に過剰に貯留して塩分感受性高血圧が引き起こされます。しかしながら、WNK キナーゼの生体内での活性制御機構、すなわち塩分の排泄と取り込みのバランスを調節する仕組みは分かっていませんでした。

最近、新たに Kelch-like 3 (KLHL3)と Cullin3 (CUL3)が PHAII の原因遺伝子として同定されました。培養細胞での実験結果からは、CUL3 と KLHL3 は複合体を形成して、ターゲットとなる蛋白にユビキチンという目印をつけて、分解へと導く役割を担っている分子だということが推定されていました。しかし生体内で KLHL3 がどの蛋白を分解に導き、どのようにして PHAII を発症させるのかは不明で、動物モデルによる詳細な検討が求められていました。

【研究成果の概要】

これらの疑問を解明するため、我々はヒト PHAII 患者でみられた KLHL3 R528H 変異を有する遺伝子改変マウスを作製・解析しました。このマウスは塩分感受性高血圧などヒトの PHAII と同じ症状を呈していることが確認されました。次に KLHL3 変異による PHAII 発症メカニズムの探索を行ったところ、腎遠位尿細管において WNK1 と WNK4 の蛋白量増加を発見しました。この現象は、KLHL3 がその変異のために WNK1 と WNK4 に結合できなくなり、CUL3/KLHL3 複合体による WNK キナーゼの蛋白分解が障害されたために WNK1、WNK4 が蓄積されていたものでした。その結果、下流の OSR1/SPAK-NCC リン酸化シグナルが強まり、腎臓からの塩分の取り込みが過剰に行われ、塩分感受性高血圧が発症していることが明らかになりました。

【研究成果の意義】

本研究により、腎臓遠位尿細管において塩分取り込みの主要な調節因子である WNK キナーゼ(WNK1、WNK4)が、CUL3/KLHL3 複合体によって分解を受ける事で機能調節されていることが明らかになりました。これは生体における KLHL3 の真の役割とその重要性を明らかにし、今までほとんど不明であった WNK キナーゼの活性制御機構を明らかにした世界初の報告です。今回明らかになった分子機構を応用すれば、今までにない作用機序をもつ新規降圧薬の開発が可能となると思われます。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
腎臓内科学分野 蘇原 映誠(ソハラ エイセイ)
TEL:03-5803-5214 FAX:03-5803-5215
E-mail: esohara.kid@tmd.ac.jp

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
腎臓内科学分野 内田 信一(ウチダ シンイチ)
TEL:03-5803-5214 FAX:03-5803-5215
E-mail: suchida.kid@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp