

解禁日時:平成 28 年 11 月 28 日(月)午後 7 時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 28 年 11 月 28 日  
国立大学法人 東京医科歯科大学

### 腎臓において尿濃縮に重要な水チャネルをWnt5aが活性化する -尿崩症の新規治療法開発へ期待-

#### 【ポイント】

- 先天性腎性尿崩症は、腎臓での尿濃縮が障害され、尿が多量に出る疾患であり、多尿による生活の質の低下や脱水による生命の危機を引き起こしますが、根治的治療法は開発されていません。
- 先天性腎性尿崩症はバソプレシン受容体の遺伝子異常で起こることが知られていますが機序の全容は不明でした。
- 尿濃縮に必要な腎臓の尿細管での水の通り道 (アクアポリン 2 水チャネル: AQP2) は通常バソプレシンにより活性化されますが、本研究で Wnt5a がカルシニューリンを介して、バソプレシンとは別の経路で AQP2 を活性化する事を突き止めました。
- この発見は、腎性尿崩症の新規治療法の開発に直接つながる成果であり、また、腎不全や心不全の際の水分貯留に対する新規治療法への応用が期待されます。

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内田信一教授、安藤史顕大学院生の研究グループは、AQP2 水チャネルの新たな制御機構を発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、公益法人ソルトサイエンス研究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 Nature Communications に、2016 年 11 月 28 日午前 10 時 (英国時間) にオンライン版で発表されます。

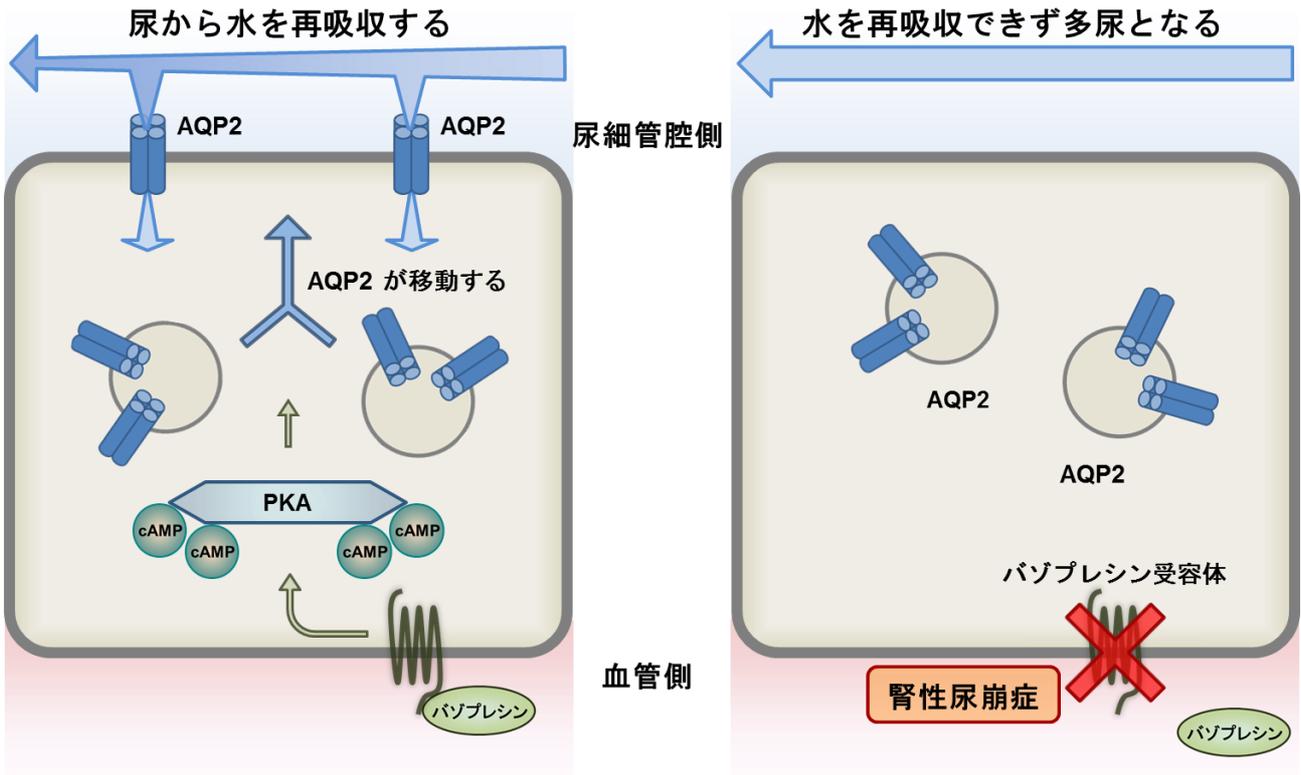


図 1. バソプレシンによる AQP2 の制御メカニズム

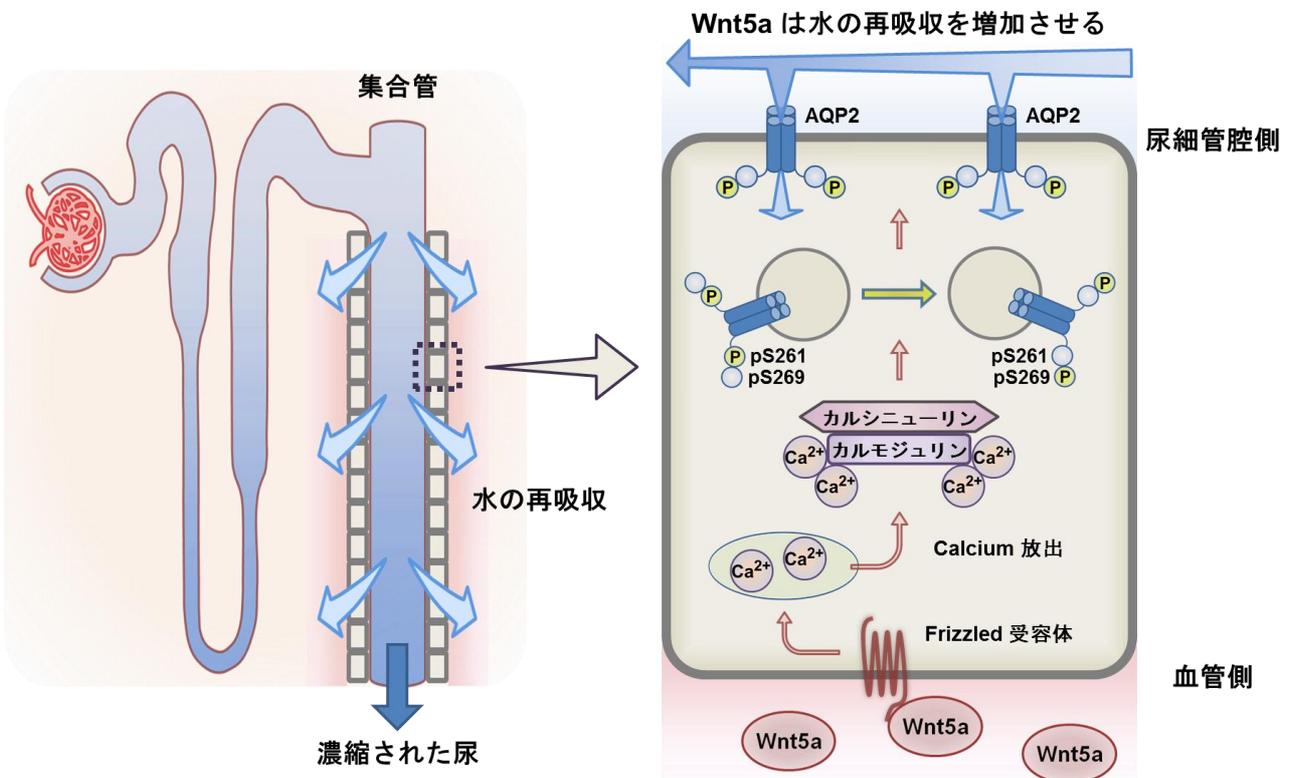


図 2. Wnt5a による AQP2 の制御メカニズム

## 【研究の背景】

体内の水分が失われ脱水になると、脱水の進行を防ぐために尿量が減少し水分を体内へ保持しようとして尿量の調節は主に腎臓の集合管細胞で行われており、水の通り道である AQP2 水チャネルを細胞の表面へ運ぶことが、水分の保持と尿量減少に必要となります (図 1)。抗利尿ホルモンであるバゾプレシンは、cAMP / PKA を活性化し強かに AQP2 を細胞表面へ誘導しますが、先天性腎性尿崩症ではバゾプレシン受容体の機能が失われており、脱水にもかかわらず適切に尿量を減らすことができません。先天性腎性尿崩症の治療には、バゾプレシン以外の AQP2 制御メカニズムを明らかにする必要がありますが、その詳細な機序は不明でした。

## 【研究成果の概要】

研究グループは、集合管の培養細胞において、Frizzled 受容体のリガンドである Wnt5a が、AQP2 のタンパク発現量増加・リン酸化 (S261 の脱リン酸化と S269 のリン酸化)・細胞表面への移動に関わることを明らかにしました (図 2)。Wnt5a は、カルシウム / カルモジュリン / カルシニューリン シグナルを活性化することにより AQP2 を制御しており、カルモジュリンの阻害剤である W7 とカルシニューリンの阻害剤であるシクロスポリン A は Wnt5a の効果を完全に阻害しました。

Wnt5a が実際に水の再吸収に関わることを示すため、マウスの腎臓から集合管を単離し灌流実験を行いました。Wnt5a は水透過性を上昇させ、バゾプレシンの約 54 % もの効果を発揮しました。腎性尿崩症モデルマウスにおいても Wnt5a は細胞表面の AQP2 発現量を増やし、尿濃縮力を上昇させました。

Wnt5a の解析から、カルシニューリンは AQP2 の主要な制御因子と考えられました。カルシニューリンを直接活性化することで知られるアラキドン酸が集合管培養細胞においてバゾプレシン様効果を持ったことから、カルシニューリン活性化薬が腎性尿崩症治療の標的となり得ることを確認しました。

## 【研究成果の意義】

AQP2 の新たな制御機構を明らかにしました。この成果により、カルシウム / カルモジュリン / カルシニューリン シグナルが、バゾプレシンとは異なる機序で AQP2 の水透過量を増加させることがわかりました。カルシニューリンは AQP2 の重要な制御因子であり、カルシニューリン活性化薬のスクリーニングが腎性尿崩症の新規治療戦略となることが期待されます。

**【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 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