

解禁日時:2020年2月12日(水)午前9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
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2020年2月7日

国立大学法人 東京医科歯科大学

TNF α はWNKシグナルを活性化し慢性腎臓病の塩分感受性高血圧発症に関わる — 免疫機構による新しい血圧制御メカニズムの解明 —

【ポイント】

- 慢性腎臓病(CKD)^{*1}の治療には適切な血圧コントロールが重要ですが、CKDでは塩分感受性^{*2}が亢進しており降圧薬が効きにくいことが知られています。
- 本研究は、WNKシグナル^{*3}によるナトリウム-クロライド共輸送体(NCC)^{*4}の活性化がCKDの塩分感受性亢進に関わることをマウス実験で明らかにしました。
- 炎症性サイトカインの一つであるTNF α ⁵がWNK1の蛋白分解抑制を介してWNKシグナルを活性化させることを証明し、WNKシグナルが免疫機構による血圧制御メカニズムに関わることを初めて明らかにしました。
- 本研究成果によってCKD毎の適切な降圧療法選択と新たな降圧療法開発に繋がることが期待されます。

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蘇原映誠准教授と古荘泰佑大学院生らの研究グループは、CKDにおける塩分感受性亢進の原因にWNKシグナルの亢進が関わっていることを発見し、TNF α の阻害がWNKシグナルの抑制を介して塩分感受性の是正に繋がるとを明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、公益法人ソルトサイエンス研究財団、公益財団法人石橋由紀子記念基金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Kidney Internationalに、2020年2月11日午後7時(米国時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

高血圧は慢性腎臓病(CKD)に高頻度に合併し、腎機能をさらに悪化させるとともに脳卒中、心疾患発症につながることから適切なコントロールが重要です。摂取した塩分が適切に排泄されないと体液量の増加から血圧が上昇することが知られていますが、CKDでは塩分貯留傾向となり血圧コントロールが難しくなります。近年、CKDの塩分感受性亢進に尿細管での塩分再吸収の増加が関わることが報告されていますが、腎臓遠位尿細管においてナトリウム-クロライド共輸送体(NCC)を活性化し塩分再吸収を増加させるWNKシグナルの関与に

については不明でした。そして、近年注目されている免疫機構による血圧制御メカニズムに WNK シグナルが関わるかどうかもまた不明でした。

【研究成果の概要】

本研究では CKD マウスモデルを用いて、WNK シグナルと塩分感受性を評価しました。その結果、CKD マウスモデルの一部で WNK1-SPAK シグナルが亢進し塩分感受性高血圧発症に関わっていることを発見しました。WNK1-SPAK シグナルの亢進している CKD モデル(アリストロキア酸腎症、アデニン腎症)と亢進のないモデル(6 分の 5 腎摘モデル)の違いに注目し解析を行なった結果、炎症性サイトカインの一つである TNF αが WNK1-SPAK シグナルの亢進に関わっていることが示唆されました。実際に、腎臓の培養細胞に TNF αを負荷した所 WNK1シグナルが亢進しました。さらに、WNK1-SPAK シグナルが亢進している CKD マウスモデルに TNF 阻害薬を投与した実験結果から、CKD 腎臓で産生が増加した TNF αは WNK1 蛋白の分解を担う NEDD4-2 の発現を抑制し、増加した WNK1 蛋白が塩分再吸収を増加させて塩分感受性高血圧を惹起していることが明らかになりました。

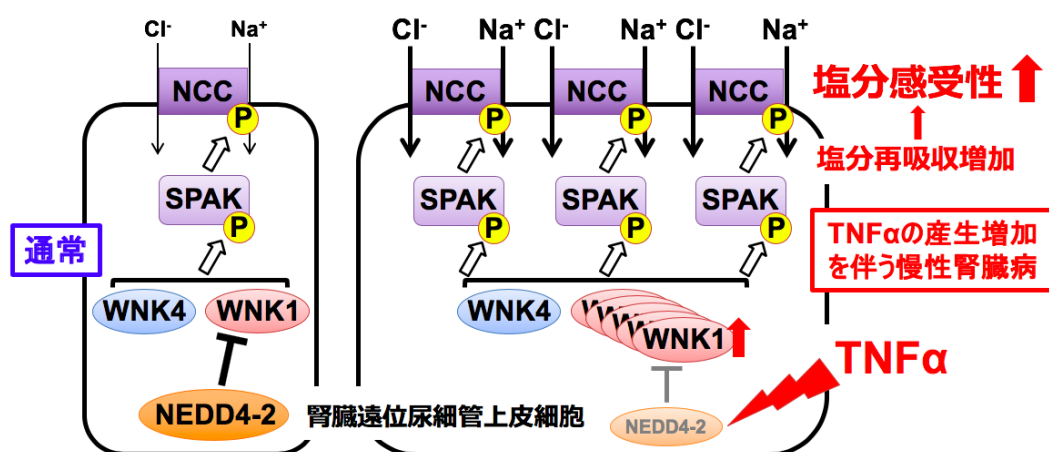


図 TNF αは WNK1-SPAK-NCC シグナルを活性化させ CKD の塩分感受性高血圧発症に関わる

【研究成果の意義】

本研究は、WNK シグナルが免疫機構による血圧制御メカニズムの一端を担っており、CKD の塩分感受性亢進に関わっていることを世界に先駆けて明らかにしました。CKD では NCC の阻害薬であるサイアザイド系利尿薬の効果に個人差があることが知られていますが、サイアザイドの有効な CKD では本研究で明らかとなった TNF α-WNK1-SPAK-NCC シグナルが活性化している可能性があります。そのため、腎臓での TNF α産生の評価は腎機能の低下した患者個々に対する適切な降圧療法選択に有用と考えられます。

【用語解説】

※1 慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD)

慢性腎臓病は慢性的な腎障害、腎機能の低下をきたした病態であり、本邦の罹患者は 1300 万人である。原因は糖尿病、高血圧、腎炎など様々であり、腎機能を失うことによる透析療法だけでなく、脳卒中、心疾患のり

スクでもあることが知られている。高血圧は CKD に高率に合併し、これらのリスクをさらに上昇させることから適切な血圧コントロールが重要である。

※2 塩分感受性

塩分摂取量に応じて血圧が変動する病態のことである。高血圧罹患者の 30-50%が塩分摂取の増加により血圧が上昇する塩分感受性高血圧であると報告されており、塩分感受性高血圧は塩分摂取の影響を受けない高血圧と比較して心血管疾患発症や透析導入のリスクが高いことが知られている。CKD は高齢者、メタボリック症候群、アフリカ系アメリカ人と並んで塩分感受性高血圧を発症しやすい集団であることが知られている。

※3 WNK(-SPAK-NCC)シグナル

腎臓遠位尿細管において WNK1、WNK4の二つの WNK キナーゼが SPAK キナーゼをリン酸化、活性化し、活性化した SPAK キナーゼがナトリウム-クロライド共輸送体(NCC)を活性化し塩分再吸収を増加させる塩分出納の調節機構である。このシグナルの過剰活性化は、シグナル解明の端緒となった遺伝性高血圧疾患である偽性低アルドステロン症Ⅱ型だけでなく、メタボリック症候群やカリウム摂取不足による塩分感受性高血圧に関わることが知られている。

※4 ナトリウム-クロライド共輸送体(NCC)

腎臓は糸球体で濾過された原尿からナトリウムの再吸収を行うことで体全体の塩分出納を調節している。腎臓遠位尿細管においてナトリウムの再吸収を担う輸送体が NCC であり、塩分出納に重要な役割を果たしている。利尿剤の一種であるサイアザイドは NCC を阻害することで Na 排泄を増加させ、降圧効果をもたらす。

※5 Tumor Necrosis Factor (TNF) α

主にマクロファージ、T 細胞などの免疫細胞によって産生される炎症性サイトカインであるが、腎実質細胞も産生することが知られている。TNF 阻害薬は関節リウマチや炎症性腸疾患などの治療薬として使用されている。

【論文情報】

掲載誌：Kidney International

論文タイトル：

Renal TNF α activates WNK phosphorylation cascade and contributes to salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease

【研究者プロフィール】

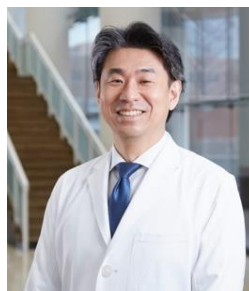
蘇原 映誠 (ソハラ エイセイ) Eisei Sohara

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 准教授

・研究領域

慢性腎臓病 水電解質輸送 遺伝子解析



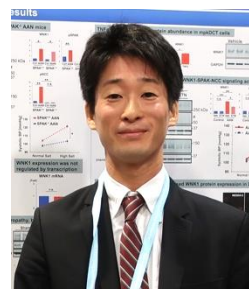
古荘 泰佑 (フルショウ タイスケ) Taisuke Furusho

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

・研究領域

慢性腎臓病 水電解質輸送



【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 (蘇原映誠)

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒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