

解禁日時:2022年7月19日(火)午前4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

2022年7月15日

国立大学法人東京医科歯科大学

「LRBAは尿濃縮と体内の水恒常性維持に必須のタンパクである」 — 尿濃縮力が低下し多尿をきたす疾患の新たな治療標的の解明 —

【ポイント】

- 腎臓集合管^{*1}において、水の通り道(アクアポリン2水チャネル:AQP2)の活性化は尿量の重要な決定因子です。抗利尿ホルモンであるバゾプレシンがプロテインキナーゼ A (PKA)/AQP2 シグナルを活性化すると、尿中の水が AQP2 を介して体内へ再吸収され、尿量が減少します。
- 本研究では、LRBA が PKA から AQP2 へのシグナル伝達に必須のタンパクであることを発見しました。LRBA は、PKA の足場タンパクとして PKA を AQP2 の近傍に局在化する役割があり、LRBA をノックアウトすると AQP2 の活性化および水の再吸収が高度に障害されることをつきとめました。
- LRBA に結合する PKA の活性化は、先天性腎性尿崩症^{*2} や夜間頻尿など尿濃縮力が低下する疾患の創薬標的として有望であり、尿濃縮薬開発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、安藤史顕助教、原悠大学院生らの研究グループは LRBA が尿濃縮と体内の水恒常性維持に必須のタンパクであ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、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、東京医科歯科大学次世代研究者育成ユニット、東京医科歯科大学重点研究領域、公益財団法人上原記念生命科学財団、公益財団法人薬力学研究会、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人難病医学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 The proceedings of the national academy of sciences (米国科学アカデミー紀要)に、2022年7月21日午後3時(米国東部夏時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

脱水症や下痢症などの体内から水が失われる病態において、腎臓が尿量を適切に減らし体内の水恒常性を維持することは、生体活動を破綻させないために必要な防御機構です。水が不足し血液が濃縮されると、脳から抗利尿ホルモンであるバゾプレシンが分泌され、腎臓集合管において尿から水が再吸収されます。通常、水の通り道である AQP2 水チャネルは細胞の中にいますが、ひとたびバゾプレシンから刺激を受けると細胞膜へ移動するため、尿中の水が AQP2 を介して細胞膜を通過できるようになり体内へ水が保持されます。AQP2 の膜輸送はバゾプレシンにより活性化された PKA によって制御されますが、その詳細な分子学的機序は不明でした。

【研究成果の概要】

研究グループは、新規 AQP2 制御分子を同定するために新しい実験手法を用いました。複数の PKA 活性化作用を持つ化合物を腎臓集合管培養細胞に投与し、AQP2 を含む PKA のシグナル分子を様々なレベルでリン酸化^{※3}させ、AQP2 と常に同じリン酸化動態をとるタンパクとして LRBA を同定しました。リン酸化動態の相関は、両者のタンパクが近接していることを示唆しておりシグナル分子の解析において重要な意味を持ちます。実際、マウスを用いた実験で、LRBA は AQP2 と同一の細胞内小胞に局在していました。

LRBA は PKA の足場タンパク(AKAP)として PKA の細胞内局在を決める役割を持つことが知られています。LRBA をノックアウトすると足場の消失により PKA が AQP2 周囲に局在できなくなり、バゾプレシンを投与しても AQP2 がリン酸化されませんでした。その結果、*Lrba* ノックアウトマウスの飲水量を制限すると、尿濃縮機構の破綻により尿量を減らすことができず、体重が急激に低下しました。

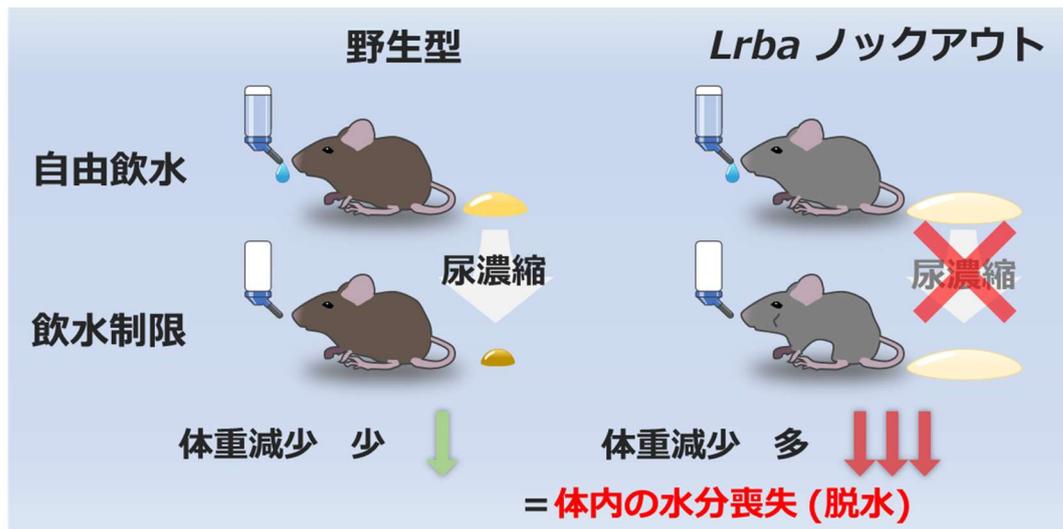


図 1: *Lrba* ノックアウトマウスは脱水環境下に適応できない

野生型マウスでは飲水を制限すると、バゾプレシン刺激により尿濃縮が起こる。しかし *Lrba* ノックアウトマウスでは、バゾプレシン刺激が亢進しているにもかかわらず尿濃縮が起こらないため、脱水の進行を回避できず体重が低下する。

以前研究グループは、低分子化合物 FMP-API-1/27 が AKAP に結合する PKA の局在を変化させ、強力な尿濃縮作用を発揮することを同定しました。AKAP は LRBA 以外にも 50 種類以上報告されておりますが、FMP-API-1/27 は腎臓集合管において種々の AKAP の中でも LRBA-PKA 結合へ特異的に作用していました。さらに、バゾプレシンも LRBA-PKA 結合を標的にしていたことから、LRBA に結合する PKA を選択的に活性化することが、多尿をきたす疾患の新たな創薬標的になる可能性が示されました。

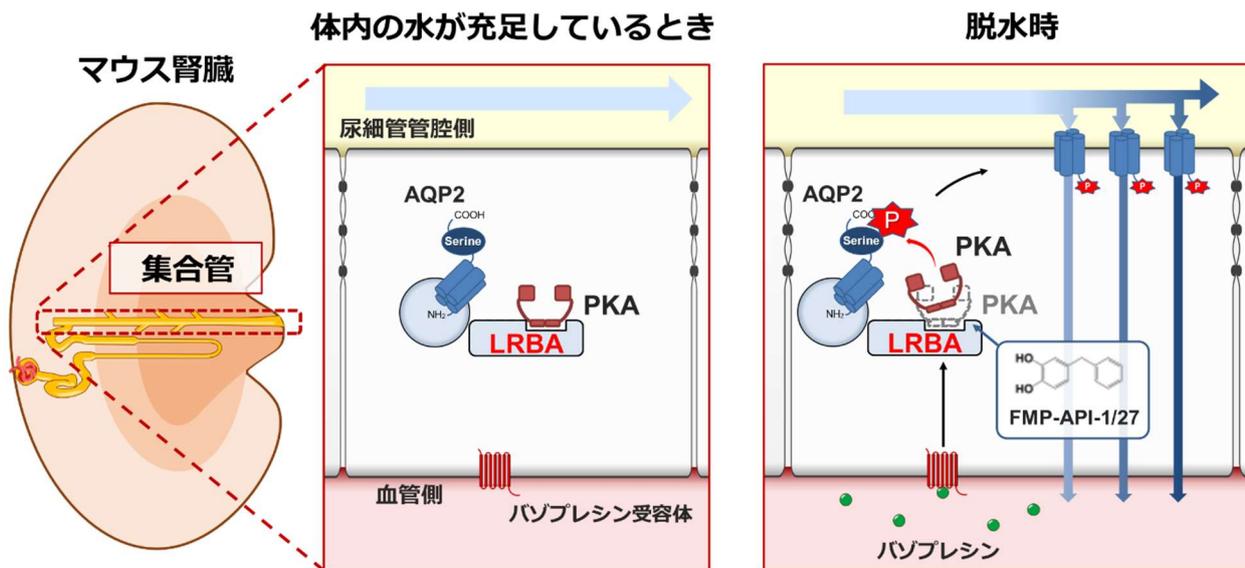


図 2: 本研究で明らかになった尿濃縮のしくみと新たな治療標的

LRBA は AKAP の一つであり、PKA と結合し AQP2 の近傍に PKA を局在化している。FMP-API-1/27 や脱水時に分泌されるバゾプレシンは、LRBA に結合している PKA の局在を変化させ AQP2 をリン酸化する(図中の P はリン酸化を表す)。これにより AQP2 は細胞膜へ移動し、尿濃縮が起こる。

【研究成果の意義】

本研究の成果により、LRBA はバゾプレシニングナルにおいて PKA による AQP2 のリン酸化を仲介する足場タンパクとしての役割を持つことがわかりました。AKAP に結合する PKA は尿濃縮薬開発の標的分子として着目されてきましたが、数々の AKAP の中で、LRBA に結合する PKA の局在変化が尿濃縮に最も重要であることを明らかにしました。

【用語解説】

※1 腎臓集合管

腎臓では、血液から尿が濾過された後に尿細管と呼ばれる細い管を通過して尿が排泄される。尿細管は様々なセグメントに分かれており、それぞれアミノ酸・糖・電解質・尿素・水などの出納を食事摂取量などに応じて調節する役割がある。腎臓集合管は、水の再吸収量と尿量を調節し体内の水バランスを一定に保つ。

※2 先天性腎性尿崩症

バゾプレシン 2 型受容体の遺伝子異常によって受容体の機能が喪失しており、腎臓での尿濃縮力が著しく低下する稀少難病である。昼夜を問わない多尿は生活の質を低下させ、学級活動や社会活動の制限を招くが、根治的治療法は開発されていない。

※3 リン酸化

リン酸化は生体内でタンパクが受ける翻訳後修飾のうちの一つである。PKA によるタンパクのリン酸化は、シグナル伝達においてスイッチの役割を果たしており、例えば AQP2 はリン酸化されると細胞膜へ輸送される。

【論文情報】

掲載誌: The proceedings of the national academy of sciences (米国科学アカデミー紀要)

論文タイトル: LRBA is essential for urinary concentration and water homeostasis

【研究者プロフィール】

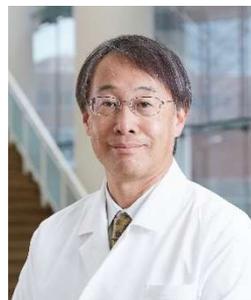
内田 信一 (ウチダ シンイチ) SHINICHI UCHIDA

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 教授

・研究領域

腎臓 水・電解質輸送



安藤 史顕 (アンドウ フミアキ) FUMIAKI ANDO

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 助教

・研究領域

腎臓 水・電解質輸送



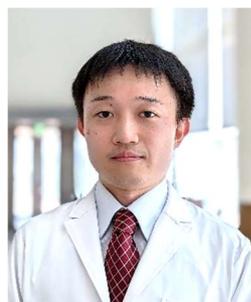
原 悠 (ハラ ユウ) YU HARA

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

腎臓 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 内田 信一(ウチダ シンイチ)

安藤 史顕(アンドウ フミアキ)

E-mail: fandkic@tmd.ac.jp

<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