



# 腎臓病グループの研究をベースにCTCF遺伝子と腎炎発症の関わりを探求

医学部 教授 漆原 真樹 (うるしはらまき) 研究室

◎ナビゲーター 大学院医学研究科 医学専攻 4年 藤岡 啓介 (ふじおかけいすけ)

## 腎臓病グループが取り組むマウスを使った新しい研究

小児科は腎臓、血液腫瘍、神経、内分泌代謝、新生児、アレルギーといった診療グループに分かれていて、漆原先生が専門とする腎臓病のグループに所属する藤岡さん。

漆原先生は腎臓病の中でもレニン・アンジオテンシン系(以下RA系)という生体システムが、いかに腎臓病に関連しているかを研究されています。

RA系は体液量や血圧などを調節する制御システムですが、異常に活性化することで病態を悪化させることがあるそう。RA系は全身の臓器を介して制御されていると考えられていたのですが、最近の研究で腎臓の中だけでも機能することが分かってきました。

このデータをもとに藤岡さんは慢性腎炎の病態解明に繋げようと、マウスを使った研究を手がけています。

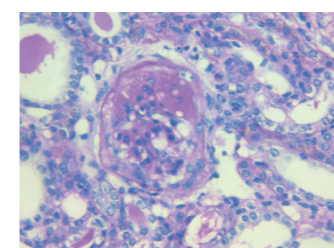
「腎臓の細胞のひとつに糸球体という、血液から尿を濾し出す部品のような、毛細血管の周囲を足細胞が包み糸玉状になったものが

あります。その中のある遺伝子を無くすと、腎炎を発症する腎炎モデルマウスができます。そのマウスを使って腎炎が発症するメカニズムを調べることで、その遺伝子がどのように慢性腎炎に関わっているかを明らかにし、新たな治療法の開発に繋がることを目指しています」。

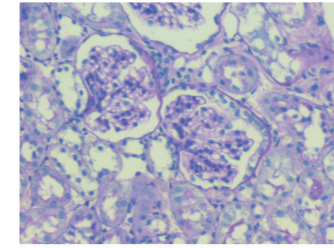
## 細胞レベル、遺伝子レベルでの調査研究を根気強く

ある遺伝子とはCTCFというものの。CTCFは細胞の中の遺伝子の発現を調整する役割があり、糸球体の中からCTCFを取り除くとその役割を失われ、腎炎を発症します。

CTCFについてはこれまで研究されていないため、遺伝子の発現を調整する役割があることだけは分かっているものの、腎臓の中でどんな役割を担っているのか、それぞれの臓器でどのように遺伝子を制御しているかは明らかになっていません。そのためCTCFを取り除いたことで生じる違いを、ノックアウトマウス(CTCFを取り除いたマウス)と正

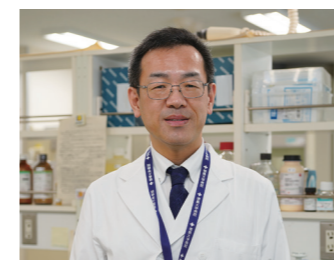


ノックアウトマウス



正常マウス

藤岡さんが研究しているノックアウトマウスの腎臓写真。腎臓に炎症が起きていることを示しています。



漆原先生。

常なマウスとを比較しながら確認します。

実験ではノックアウトマウスの腎臓を取り出し、顕微鏡で構造の変化を観察したり、腎炎と関係のあるRA系の蛋白質だけを染色できる免疫染色などの手法で調査するとともに、ノックアウトマウ

スからCTCFを取り除いた細胞をシャーレにとり、特定の条件下で培養し、遺伝子の発現の変化もチェック。その変化がどのように腎炎と関わっているのか評価し、解析していきます。

細胞レベル、遺伝子レベルで調査し、研究を続ける藤岡さんは「生

き物相手なので、思った以上に大変」と動物実験ならではの苦労を語ります。

「ある週数まで育てて比較したいと思っても、実験用のマウスが途中で死んでしまったり、実験のため、継代させて繁殖させないといけないのですが、それが思うよ

うにいかなかったり……。マウスを管理するだけでも、とにかく時間と根気が必要です」。

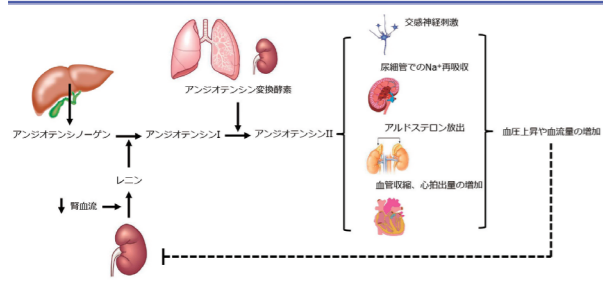
## 院生の限られた時間内で次へと繋がる糸口を見つけた

この研究は学内の基礎系の研究

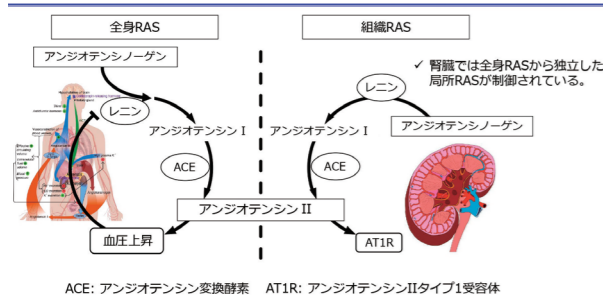
漆原先生が行っているRA系の研究資料。腎臓から放出されたレニンがアンジオテンシノーゲンという大きなタンパク質を切断し、アンジオテンシンIにし、アンジオテンシン変換酵素により生理活性をもつアンジオテンシンIIに。アンジオテンシンIIは全身の臓器に作用することで血圧を上げたり、下げたり、血流量を増やしたりしています。アンジオテンシノーゲンは主に肝臓で合成されるのですが、腎臓でも発現している、アンジオテンシン変換酵素やアンジオテンシンIIのAT1Rも腎臓の中でたくさん発現しているのが分かり、RA系が腎臓の中だけでも独立して制御されていることが分かりました。これが高血圧や腎炎、腎障害にも関連していて、RA系の阻害薬は血圧を下げるだけでなく、腎保護作用もあり、慢性腎臓病などにも広く用いられています。

腎臓の組織を模式図にしたもの。糸球体が生成した尿の中に流出したアンジオテンシノーゲンの量が腎臓のRA系の活性を反映しているため、アンジオテンシノーゲンを調べれば腎病態がどれくらい強く起きているかを推測できるそう。これは大人も子どもも関係なく分かるそうですが、漆原先生は小児の研究として行っており、詳細は「小児腎臓疾患とレニン・アンジオテンシン系:その解明と治療への応用」として「日本小児腎臓病学会雑誌J-STAGE(早期公開2021年3月9日)」に掲載されています。

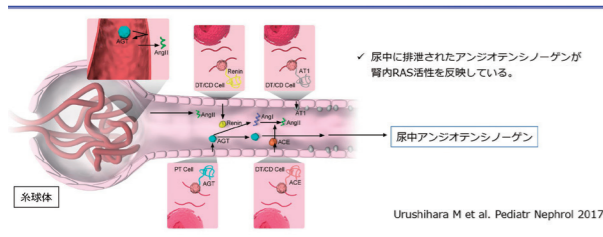
## レニン・アンジオテンシン系 (Renin-Angiotensin system: RAS)



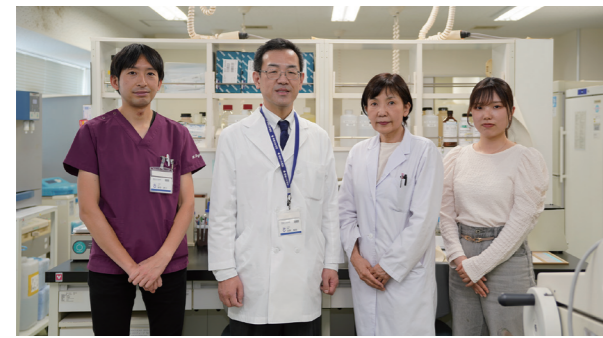
## 全身(循環)と組織(局所)のレニン・アンジオテンシン系 (RAS)



## 腎臓内のレニン・アンジオテンシン系



AGT: アンジオテンシノーゲン、Ang II: アンジオテンシンII、ACE: アンジオテンシン変換酵素、AT1: アンジオテンシンIIタイプ1受容体、PT: 近位尿細管、DT: 遠位尿細管、CD: 集合管



研究室の岡本尚美さん(右から2番目)や医学科3年の布目和花さん(写真右)も研究をサポートしています。

「やってみたいと結果が分からない研究もたくさんある中で、CTCFを取り除くと腎炎が起これという結果は明らか。ゴールまでの道のりは険しいかもしれないけど、何かしらの原因がそこにあるということが分かっているだけでも、気持ち的には楽です。CTCF遺伝子がどうい

うなのか、そのすべてを解明するのは大学院生という限られた時間では不可能ですが、腎炎との関わりを掴むことができれば、それを糸口に明らかにすることもあると思っています」。

この研究の途中経過は日本小児腎臓病学会学術集会(6月末開催)で発表し、今後はCTCF遺伝子がRA系の過剰発現にどのように関わっているか、詳細に突き詰めていきたいと考えています」。