



報道機関 各位

熊本大学

**BMP シグナル制御因子 Dullard は
生後の腎臓の維持に必須である
—出生後の腎臓における新しい分子機構を解明—**

熊本大学発生医学研究所の西中村隆一教授らの研究グループは、出生後の腎臓を維持するための仕組みを新たに明らかにし、タンパク質脱リン化酵素であるDullardが重要な働きをしていることを見いだしました。科学雑誌「*Nature Communications*」オンライン版にロンドン時間の1月29日16:00に掲載されます。

本成果は、出生後の腎臓の維持や成熟の重要性を示したもので、小児期の腎臓疾患の病因解明や治療に向けた重要な情報となります。また再生医療で大人の腎臓の作成を目指す際に越えなければならない過程を示したことにもなります。

この研究は、阪口雅司博士（発生医学研究所腎臓発生分野及び医学部附属病院代謝内分泌内科）、西中村隆一教授（発生医学研究所腎臓発生分野）らが、熊本大学グローバルCOE「細胞系譜制御研究の国際的人材育成ユニット」、文部科学省の「発生医学の共同研究拠点」事業、科学研究費補助金・新学術領域研究「哺乳類初期発生の細胞コミュニティー」の支援を受けて行ったものです。

【お問い合わせ先】

熊本大学発生医学研究所 腎臓発生分野

教授 西中村 隆一（にしなかむら りゅういち）

電話・FAX：096-373-6615

e-mail：ryuichi@kumamoto-u.ac.jp

(概要説明)

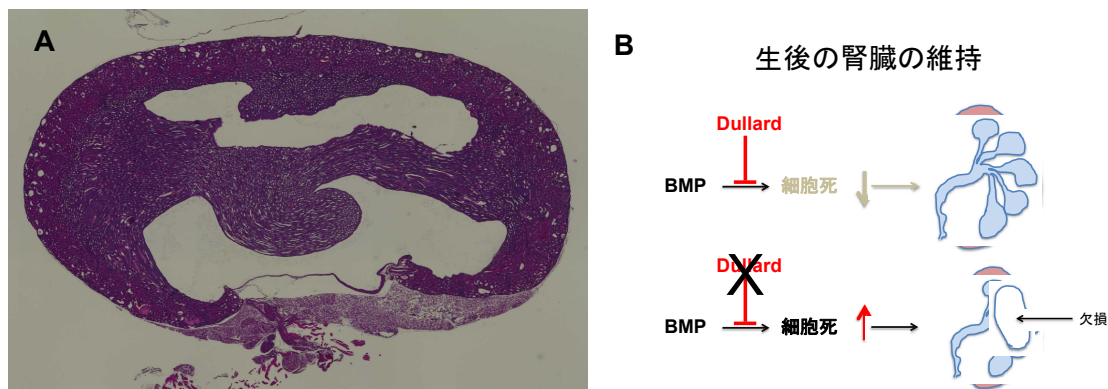
- ◆ Dullard を欠損するマウスは、出生後に腎臓中心部が細胞死によって消失して空洞化し、大人になる前に死亡する。
- ◆ Dullard は BMP シグナルを抑制しており、Dullard がないと BMP シグナルが上昇して腎臓の細胞死が引き起こされる
- ◆ BMP シグナルを阻害する薬剤を Dullard 欠損マウスに投与すると、腎臓の症状が改善される。

注) 骨形成タンパク質 (Bone Morphogenetic Protein, BMP) : トランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β) スーパーファミリーに属する液生因子

(説明)

胎児期に腎臓が形成される機構は徐々に明らかになりつつありますが、形成された腎臓が出生後にどのように維持され成熟して、大人の腎臓になっていくかはほとんど明らかにされていません。

本研究グループは、カエルとマウスを用いて腎臓形成に関わる遺伝子群を同定してきました。タンパク質脱リン化酵素 Dullard も発生期のカエルの腎臓から単離されたもので、BMP シグナルを抑制することによってカエルの発生を制御します。しかし遺伝子の同定から10年以上過ぎても、Dullard の哺乳類における役割は腎臓を含めて不明のままでした。また BMP は胎児期の臓器形成に必要な液性因子であり、腎臓でもその重要性が報告されています。そこで腎臓の前駆細胞で Dullard を欠損させたマウスを作成したところ、予想に反して胎児期の腎臓はほぼ正常に形成されました。しかし出生後数週内に腎臓の中心部が細胞死によって消失して空洞化し、すべてのマウスが成体になる前に死亡しました(図1)。Dullard が欠損することによって、BMP シグナルが過剰に入って腎臓の細胞死が引き起こされたためでした。さらにこの Dullard 欠損マウスに BMP シグナルの阻害薬 LDN193189 を投与すると、腎臓の症状が改善されました。よって Dullard が BMP シグナルを抑制して適度なレベルに保つことが、出生後の腎臓の維持に必須であることが明らかになりました(図2)。つまり、生まれてから大人になるまで、腎臓は単に大きくなるのではなく、Dullard や BMP によって積極的に維持されていることとなります。この研究は、今まで見過ごされがちだった出生後つまり小児期の腎臓の維持や成熟の重要性を示すもので、小児期の腎臓疾患の病因解明や治療に向けた重要な情報となります。Dullard や BMP シグナルの異常がヒトの病気の原因になっているか、それを BMP シグナルの阻害薬で治療できるか、など今後の展開が期待されます。再生医療で大人の腎臓の作成を目指す際に越えなければならない過程を示したことにもなります。



図：BMP シグナル制御分子 Dullard は生後の腎臓の維持に必須である

- (A) Dullard を欠損させたマウスでは、生後数週間内に腎臓中心部が急激に消失して空洞化する。
- (B) Dullard が BMP シグナルを抑制して適度なレベルに保つことで、細胞死が抑えられ、生後の腎臓が維持される。

The phosphatase Dullard negatively regulates BMP signalling and is essential for nephron maintenance after birth

Nature Communications 10.1038/ncomms2408

Masaji Sakaguchi, Sazia Sharmin, Atsuhiko Taguchi, Tomoko Ohmori, Sayoko Fujimura, Takaya Abe, Hiroshi Kiyonari, Yoshihiro Komatsu, Yuji Mishina, Makoto Asashima, Eiichi Araki, and Ryuichi Nishinakamura