

平成 30 年度 日本大学総合科学研究所
個人研究費 研究実績報告書

所 属 総合科学研究所

資 格 教授

氏 名 福田 昇



研究課題	補体 C3 による組織レニン・アンジオテンシン系の活性化から高血圧病態形成
報 告 の 概 要	本研究の目的は間葉系幹細胞 (MSC) が血管平滑筋細胞 (VSMC) へ分化する過程において、細胞内レニン・アンジオテンシン系に補体 C3(C3)がどのように関与しているか検証することである。 我々は、腎尿細管の上皮間葉化現象(EMT)に対する C3 の関与を検討してきた。尿細管上皮細胞に対し外因性 C3a は EMT を引き起こし、間葉化された尿細管細胞では転写因子 KLF-5 を介してレニンが発現していた。In vivo で腎障害(UUO)モデルを Wild タイプ、C3 ノックアウト(KO)マウスに作製し、EMT およびレニン産生を検討した。その結果 Wild タイプにおける UUO モデルでは EMT に伴い転写因子 Liver X Receptor-α(LXRα)の核内移動により、腎尿細管もレニンを産生するが、C3 KO マウスにおける UUO モデルでは EMT もレニン産生も確認されなかった。よってラットにおける UUO モデルでは EMT により C3 が産生され、LXRα を介してレニンを産生し、腎内レニン・アンジオテンシン系の亢進に関与している事を認めた(Zhou X, Fukuda N et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2013)。このように我々は C3 が腎尿細管で EMT、腎線維化、さらには高血圧性腎硬化に関わっていることを明らかにした。 また、通常 VSMC からレニンを産生する Juxtaglomerular (JG)細胞が産生されるが、MSC から VSMC への分化過程において、LXRα の制御により、JG 様の細胞への脱分化過程が存在することが示唆された (Matsushita K et al. JBC. 2010)。 TWIST-1 を高発現させた MSC では、MSC 分化において stemness が保たれることが示唆される (Isenmann et al. Stem Cell 2009)。 以上のことより、我々は間葉系細胞のレニン産生系における C3 の役割の、より詳細な知見を得るために SHR、C3 KO SHR、Wild タイプラットより抽出した間葉系幹細胞を VSMC へ分化誘導させたときの LXRα が関与するレニンの産生と C3、KLF-5、TWIST-1 の関与を検討する。培養系で間葉系幹細胞や他の幹細胞から VSMC への分化誘導法の検討はすでに報告されており、参考となる (Matsushita K et al. JBC. 2010, Sakuma T et al. J Urol. 2009) 。C3 欠損の影響の確認にはアンチセンス DNA や siRNA によるノックダウンの方法もあるが、C3 を完全に抑制できず、そのためノックアウトラットを用いる必要がある。これまで C3 が免疫系に関わる因子として考えられてきたが、

		間葉系細胞や幹細胞の脱分化に関わり、新たに高血圧やメタボリック症候群に関わることが判明すれば、新たな病態が分かり、治療のターゲットとなりこの研究の科学的・社会的意義は大きい。
	研究成果	ゲノム編集技術 ZFN 法はミュータント系である SHR の高血圧病態の責任因子を評価するツールとして有効であった。補体 C3 は SHR で間葉系組織を合成型形質に変換、また腎尿細管上皮の EMT による腎内 RA 系を亢進し、SHR の塩分感受性高血圧に関与していることが示され、SHR の高血圧発症、病態の一義的因子であると考えられた
研究活動		・ 雑誌論文 1. Eriko Negishi, Noboru Fukuda, Tomoyasu Otsuki, Mayumi Katakawa, Kazutoshi Komatsu, Lan Chen, Sho Tanaka, Hiroki Kobayashi, Yoshinari Hatanaka, Takahiro Ueno, Morito Endo, Tomoji Mashimo, Akira Nishiyama, Masanori Abe. Involvement of complement 3 in the salt-sensitive hypertension by activation of renal renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. 2018 Sep 26. doi: 10.1152 American Journal of Physiol Renal Physiol 査読有 ・ 学会発表 1. 根岸英理子、福田 昇、遠藤守人、阿部雅紀、西山成. ゲノム編集技術による補体 C3 の高血圧自然発症ラットの塩分感受性高血圧への関与の検討. 第 22 回心血管内分泌代謝学会、宮崎、2018.4.27. 口演 2. 根岸英理子、福田 昇、遠藤守人、阿部雅紀、西山 成. 補体 C3 は高血圧自然発症ラットの尿細管上皮間葉化により組織 RA 系の活性化から塩分感受性高血圧を引き起こす. 第 61 回日本腎臓学会、新潟、2018.6.9 口演 3. 大月伯恭、福田 昇、森内正理、堀越 周、常見明子、深澤みゆき、阿部雅紀. 高血圧および腎繊維化における補体 C3 と転写因子 TWIST-1 の関与. 第 61 回日本腎臓学会、新潟、2018.6.9 ポスター 4. 根岸英理子、福田 昇、片川まゆみ、阿部雅紀、西山 成、真下知士. ゲノム編集技術 ZFN 法による補体 C3 の SHR の高血圧病態への関与の検討. 第 41 回日本高血圧学会、旭川、2018.9.14 主要講演 5. Chen Lan、福田 昇、常見明子、松本太郎、阿部雅紀. Complement 3 induces the dedifferentiation and enhances the tissue RA sysstems in VSMCs from SHR. 第 41 回日本高血圧学会、旭川、2018.9.14 ポスター

6. 大月伯恭、福田 昇、森内正理、常見明子、深澤みゆき、阿部雅紀. SHR の高血圧病態および腎繊維化における補体 C3 と TWIST1 の関与. 第 41 回日本高血圧学会、旭川、2018.9.14 ポスター
7. Chen Lan、福田 昇、根岸英理子、常見明子、松本太郎、阿部雅紀. Role of complement 3 in renin expression during the differentiation of mesenchymal stem cells to vascular smooth muscle cells. 第 41 回日本高血圧学会、旭川、2018.9.15 ポスター
8. Chen L, Fukuda N, Tsunemi A, Katakawa M, Matsumoto T, Abe M. Complement 3 induces the dedifferentiation and enhances the tissue RA systems in VSMCs from SHR. 18th International SHR Symposium. Shanghai, 2018.9.18. ポスター
9. Negishi E, Fukuda N, Komatsu K, Katakawa M, Tsunemi A, Abe M. Complement 3 is involved in the salt-sensitive hypertension by induction of dedifferentiation of mesenchymal tissues with activation of renal renin-angiotensin system in SHR. 18th International SHR Symposium. Shanghai, 2018.9.18. ポスター
10. Otsuki T, Fukuda N, Tsunemi A, Negishi E, Moriuchi M, Abe M. Role of TWIST1 on the increased expression of complement 3 in mesenchymal tissues from SHR. 18th International SHR Symposium. Shanghai, 2018.9.18. ポスター
11. Fukuda N. Activation of tissue RA system of mesenchymal organs in the pathogenesis of hypertension. 18th International SHR Symposium. Shanghai, 2018.9.18. Luncheon Seminar.
12. 大月伯恭、福田 昇、森内正理、常見明子、深澤みゆき、阿部雅紀. 転写因子 TWIST1 による補体 C3 の発現亢進を介した高血圧および腎繊維化の検討. 第 54 回 高血圧関連疾患モデル学会学術総会. 2018.12.6. 口演
13. Lan Chen, Noboru Fukuda, Akiko Tsunemi, Mayumi Katakawa, Taro Matsumoto, Masanori Abe. Complement 3 induces the dedifferentiation and enhances the tissue RA systems in VSMCs from SHR. 第 54 回 高血圧関連疾患モデル学会学術総会、熊本、2018.12.6 ポスター

