

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研 究 テーマ	腎臓線維化におけるアルギニンメチル化酵素 PRMT5 の機能的役割の解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・分子病態学分野・講師	氏名	刀坂 泰史
	研究分担者	所属・職名	薬学部・分子病態学分野・教授	氏名	森本 達也
		所属・職名	薬学部・分子病態学分野・講師	氏名	砂川 陽一
		所属・職名	薬学部・分子病態学分野・助教	氏名	浜辺 俊秀
	発 表 者	所属・職名	薬学部・分子病態学分野・講師	氏名	刀坂 泰史

講演題目
腎臓線維化におけるアルギニンメチル化酵素 PRMT5 の機能的役割の解析
研究の目的、成果及び今後の展望
[研究の目的] 本申請研究で明らかにすることは、「腎臓線維化におけるアルギニンメチル化酵素 PRMT5 の機能的役割とその分子メカニズム、さらに腎臓線維化に対する PRMT5 阻害剤の薬理効果」である。慢性腎臓病は十分な治療薬がなくアンメットメディカルニーズの高い疾患である。腎臓線維化は慢性腎臓病に共通する病態であり、線維化抑制が新たな治療戦略として期待されている。本研究では、①腎臓線維化においても PRMT5 は機能しているのか?、②腎臓線維化に対する PRMT5 阻害剤の薬理効果は?、という問いに対して答えを示す。 [研究成果] ① 線維芽細胞特異的 KO マウスを用いた腎臓線維化における PRMT5 の機能解析 線維芽細胞特異的 PRMT5-KO マウスを用いて、片側尿管結紮 (UUO) を施した腎臓線維化マウスモデルを作成、腎臓を摘出し、遺伝子発現および組織学的解析を行い、腎臓線維化を評価した。組織学的解析の結果より UUO によって腎臓の線維化が顕著に亢進していた。この腎臓線維化は PRMT5-KO マウスでは有意に抑制された。 ② 腎臓線維化モデルに対する PRMT5 特異的阻害剤の薬理効果 UUO を施したマウスに PRMT5 特異的阻害剤 EPZ015666 を経口投与した。①と同様に遺伝子発現解析および組織学的評価を行い、PRMT5 阻害剤の腎臓線維化抑制効果を評価する。組織学的解析の結果より UUO によって腎臓の線維化が顕著に亢進していた。この腎臓線維化は PRMT5 阻害剤の投与で有意に抑制された。 [今後の展望] 以上の結果より PRMT5 は線維芽細胞において、腎臓線維化に係わる重要な分子であることが示唆された。今後はメカニズムを解明し、PRMT5 阻害剤による腎臓線維化治療へと応用することを期待する。