



(プロ) レニン受容体が網膜においてグルコース代謝に関与

ー将来の有望な治療戦略の立案に貢献ー

研究成果のポイント

- ・網膜において、(プロ) レニン受容体 (ATP6AP2)^{注1)} がピルビン酸脱水素酵素 (糖代謝関連酵素の一つ) を介してグルコース代謝経路、ひいてはエネルギー産生に関与していることを明らかにした。

研究成果の概要

石田 晋教授、神田敦宏特任講師らの研究チームはこれまでに、(プロ) レニン受容体が失明に至る糖尿病網膜症などの網膜疾患における炎症や血管新生などの病態を制御する重要な鍵分子であることを明らかにし、(プロ) レニン受容体をターゲットとした新規薬物治療の研究を多角的に進めています。その一方、成体網膜における(プロ) レニン受容体の生理的な機能は明らかにされていませんでした。本研究では、(プロ) レニン受容体が、網膜においてグルコース代謝や活性酸素の産生に関与することを明らかにしました。網膜における(プロ) レニン受容体の生理的機能を明らかにした点で、今後の創薬研究において疾患適応の拡大や予期せぬ副作用を回避するなどの点で大きく貢献することが期待されます。

なお、本研究は文部科学省先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」(北海道大学)の一環として行われました。

論文発表の概要

研究論文名 : ATP6AP2/(pro)renin receptor contributes to glucose metabolism via stabilizing the pyruvate dehydrogenase E1 β subunit. (ATP6AP2/(プロ) レニン受容体はピルビン酸脱水素酵素 E1 β サブユニットの安定化によってグルコース代謝に関与する)

著者 : 神田敦宏, 野田航介, 石田 晋 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)

公表雑誌 : The Journal of Biological Chemistry (米国生化学・分子生物学会誌)

公表日 : 米国東部時間 2015年2月26日(木)

研究成果の概要

(背景)

糖尿病網膜症は、糖尿病の合併症の一つで、成人の失明原因の第2位になっています。石田 晋教授、神田敦宏特任講師らの研究チームはこれまでに、糖尿病網膜症などの患者さんから採取した臨床検体を用いて調べた結果から、レニン・アンジオテンシン系(RAS)^{注2)}の上流で働いている(プロ)レニン受容体が、プロレニンとの結合により組織 RAS および(プロ)レニン受容体の細胞内伝達シグナル(ERK1/2 など)の両方を活性化[受容体結合プロレニン系(RAPS)]し、炎症・血管新生を引き起こして糖尿病網膜症の疾患病態に関与する重要な分子であることを示しました。このことにより、(プロ)レニン受容体をはじめとする RAPS 関連分子が新規薬物治療のターゲットとして注目されています。さらに近年、同研究チームは(プロ)レニン受容体が網膜発生における細胞極性^{注3)}に関与することも明らかにしました。しかし、未だその生理的機能は不明な点が多くあります。そこで本研究では、成体網膜における(プロ)レニン受容体の生理的な機能解析を行いました。

(研究手法)

網膜で(プロ)レニン受容体に会合しているタンパク質を同定するため、抗(プロ)レニン受容体抗体を用いた免疫沈降/質量分析解析を行いました。さらに免疫染色法などにより免疫沈降/質量分析解析の結果を検証し、siRNA(small interfering RNA)による(プロ)レニン受容体遺伝子ノックダウンを行い会合タンパク質への影響を解析しました。

(研究成果)

(プロ)レニン受容体が、グルコース代謝経路で解糖系と TCA サイクルをつなぐ酵素の一つ、ピルビン酸脱水素酵素 E1 の β サブユニット(PDHB)と会合していることを同定しました。さらに、siRNA により(プロ)レニン受容体遺伝子をノックダウンした網膜色素上皮細胞では、PDHB タンパク質の安定性が低下し、それにより細胞内のピルビン酸脱水素酵素複合体の酵素活性やそれに続くアセチル-CoA 産生量が減少し、乳酸レベルが上昇することを明らかにしました。また、これにより活性酸素の産生も抑制されました。一方、腎臓由来の細胞で同様の実験を行いました。このような変化は認められませんでした。網膜は体内の中で最も酸素・ATP 消費量が高く、エネルギー代謝が活発な組織です。そのため、他臓器に比べピルビン酸脱水素酵素複合体の酵素活性低下などのグルコース代謝経路の異常が顕著に表れたものと示唆されます。

過食の現代社会では、高いエネルギー代謝を営む細胞(特に網膜)が酸化ストレスの産生源になってしまうという皮肉を生んでいます。この意味で、眼において効率よいエネルギー産生を補助する(プロ)レニン受容体の役割は諸刃の剣となっていると示唆されます。しかしながら、(プロ)レニン受容体の機能が大きく阻害されてもピルビン酸脱水素酵素複合体の機能低下は比較的軽度で済み、実際、PDHB タンパク質が欠失した動物でも、高いエネルギー代謝を営む眼でのみその影響が現れています。したがって、眼疾患において(プロ)レニン受容体を分子ターゲットとする治療戦略は、将来的に有望な選択肢となると考えられます。

(今後への期待)

(プロ)レニン受容体の網膜における生理的機能を明らかにした点で、今後の創薬研究において疾患適応の拡大や予期せぬ副作用を回避するなどの点で大きく貢献することが期待されます。今後は、(プロ)レニン受容体をターゲットとした新規薬物治療法の開発などを行っていく予定です。

お問い合わせ先

北海道大学 未来創薬・医療イノベーション推進室 広報担当 和田

TEL : 011-706-7798 FAX : 011-706-7799 E-mail : innovation@cris.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.cris.hokudai.ac.jp/cris/innovahome/index.html>

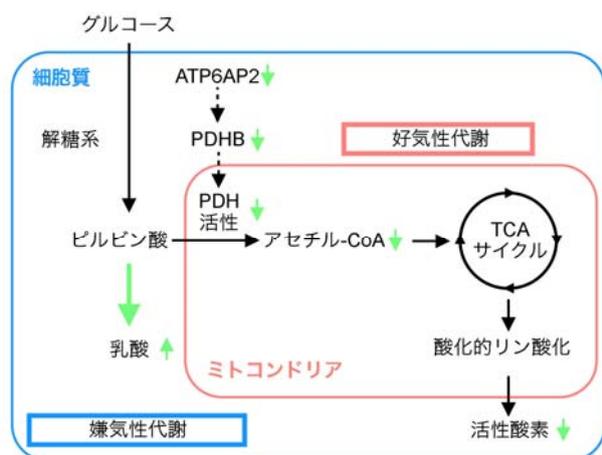
【用語解説】

注1) (プロ) レニン受容体 (ATP6AP2) : 全身の臓器に分布していて、プロレニンと結合することで、受容体自身の活性化と組織レニン・アンジオテンシン系を亢進させる働きがある。

注2) レニン・アンジオテンシン系 (RAS) : 循環血中では血圧・水分調節を、臓器局所では細胞増殖・炎症を制御するシステムの一つで、複数のタンパク質より構成されている。

注3) 細胞がもつ空間的な極性の総称で、細胞膜や細胞内の成分は、細胞内に均一に分布しているのではなく、ある偏りをもって存在している。

【参考図】



(プロ) レニン受容体とグルコース代謝経路

(プロ) レニン受容体 (ATP6AP2) の機能を抑制すると、PDHB タンパク質の安定性が低下し、それに引き続いてアセチル-CoA 産生量が低下するため、最終的に活性酸素も減少するなど嫌気性糖代謝のように経路が変化したと示唆される。