

本邦において糖尿病患者数は増加の一途を辿っている。糖尿病患者の予後を規定するのは合併症であるが、その中でも糖尿病腎症（以下、腎症）は末期腎不全のみならず心血管疾患の危険因子であり、発症機序の解明が急務の課題となっている。糖尿病合併症に対しては血糖や血圧、脂質といったリスク管理が主体であり、特異的な治療が現在のところ存在しない。このような背景から、腎症の発症・進展を制御する因子の同定とその機能解析が求められている。我々は低分子量 G タンパク Rho とそのエフェクターである Rho-kinase (ROCK) が高血糖やインスリン抵抗性によって活性化し、メサンギウム細胞において炎症機転を惹起することにより糸球体硬化の形成を促進することを明らかにしてきた。しかしながら、糸球体上皮細胞（ポドサイト）において ROCK がどのような役割を果たしているかは明らかにされていない。本研究では、ROCK によるポドサイト調節機構について検討を行った。ポドサイトのアポトーシスは腎症にみられる特徴的な所見であり、Notch シグナルの活性化が関与することが報告されている。そこで、ROCK と Notch シグナルの関係に焦点を当てて解析を行った。培養ポドサイトを TGF- β で刺激したところ、Notch リガンドである Jag1 の発現レベルが亢進したが、ROCK 阻害薬および ROCK2 ノックダウンによって抑制された。同様に、糖尿病マウス腎皮質における Jag1 の発現が上昇し、アポトーシスマーカーの発現も増加していたが、ROCK 阻害薬を投与すると抑制された。これらの結果から、ROCK 中でも ROCK2 アイソフォームがポドサイト機能調節に関与し、腎症の発症・進展に重要な役割を担っていることが明らかにされた。

ROCK2 による糖尿病腎症発症機序

