

【目的】糖尿病腎症の病態解明は、腎不全への進展を阻止する新たな治療戦略の構築につながり、学究的な側面のみならず、透析医療を取り巻く経済的側面からも喫緊の課題となっている。細胞の形態や伸縮性の調整を担う Rho-kinase (ROCK) には ROCK1、ROCK2 という二種類のアイソフォームが存在する。ROCK は糖尿病腎症の発症進展に関与することが報告されているが、ROCK1 に比較して ROCK2 の意義は不明な点が多い。本研究では、腎組織 ROCK2 の糖尿病腎症における役割を明らかにする。

【方法】本研究では、分子生物学的手法を用いて腎糸球体上皮細胞における ROCK2 のアイソフォーム特異的な役割を明らかにする。ROCK2 は全身に発現し多くの作用を担っているため、腎組織での役割を解明するには臓器特異的遺伝子改変動物の入手が不可欠であり、その作製から研究を開始した。

【結果】我々が独自に樹立した ROCK2 flox マウスと、糸球体上皮細胞特異的に Cre recombinase を発現する Podocin-Cre マウス (P-Cre) を交配し、糸球体上皮細胞特異的 ROCK2 欠損マウス (P-Cre⁺/ROCK2^{fl/fl}) を新たに作出した (図)。今後、P-Cre⁺/ROCK2^{fl/fl} を用いて糖尿病腎症モデルを作製し、糸球体上皮細胞の尿中への挙動を観察する。さらに、腎組織から糸球体上皮細胞を分取し、ROCK2 のアイソフォーム特異的な機能解析を実施する。これを通して腎症の未だ解明されていない病態が明らかになり、ROCK2 阻害薬の腎症への適応拡大に向けた基盤的知見を得ることができる。

糸球体上皮細胞特異的 ROCK2 欠損マウスの genotyping

