

30amF-602

近位尿細管起源の多発性嚢胞腎モデル (AQP11 欠損マウス) での経時的アレイ解析

近藤 信太郎¹, 田中 靖子¹, 山本 格², ○石橋 賢一¹ (¹明治薬大, ²新潟大)

【目的・方法】AQP11 は精巣・胸腺に発現が多く、腎臓、小腸、肝臓、脳などひろく分布している。腎臓では近位尿細管細胞内小胞体に発現して水の輸送を行っている。AQP11 欠損マウスは正常に出生するが、まず近位尿細管細胞内空胞が生後 (p) 数日から見られ、p15 から嚢胞形成、p30 で多嚢胞腎による腎不全で死ぬ。細胞内空胞から再生する過程で嚢胞が形成され、多くはアポトーシスに陥る。この一連の過程を明らかにする目的で、腎臓での遺伝子と蛋白発現をマイクロアレイと 2 次元蛋白泳動で経時的に網羅的に調べた。【結果・考察】空胞形成の始まる p3 では、9 遺伝子が AQP11 欠損マウスで半分以下に減少し、5 遺伝子が 2 倍以上に増加していた：アポトーシス関連の *Chac1* と *Trib3*。p3 でも p7 (空胞著明) と同様に ER ストレス関連の *Der13* が PCR で 15 倍増加していた。嚢胞腎極期の p30 では 821 遺伝子が半分に、1172 遺伝子が 2 倍に変化しており、増加していたのは炎症関連 (*Lcn2*, *Serpina3n*, *Lyz2*, *C3*, *Egr2*, *Havcr1*) とアポトーシス関連 (*Casp12*) が主であった。細胞内空胞がオートファジーによる可能性については、p3 で活性型 LC3-II がウエスタンブロットで増加しておらずその可能性は低い、オートファゴソームが蛍光標識されるトランスジェニックマウス (GFP-LC3 マウス) をかけあわせて検討中である。一方、初期エンドソームマーカーである EEA1 と後期エンドソームマーカーの M6PR の染色が p1 で低下しており、エンドソーム異常が疑われ、EEA1 は p3 でも低下したままであった。腎嚢胞が著明になる p17 での 2 次元蛋白泳動によって 3 つの増加したスポットを検出し、LC-MS/MS で同定したところ、ER ストレス関連の 78kDa グルコース制御蛋白 (*Hspa5*) と Major urinary protein 3 (MUP3) と同定された。MUP3 は *jck* マウス腎嚢胞にも同定されており興味深い。