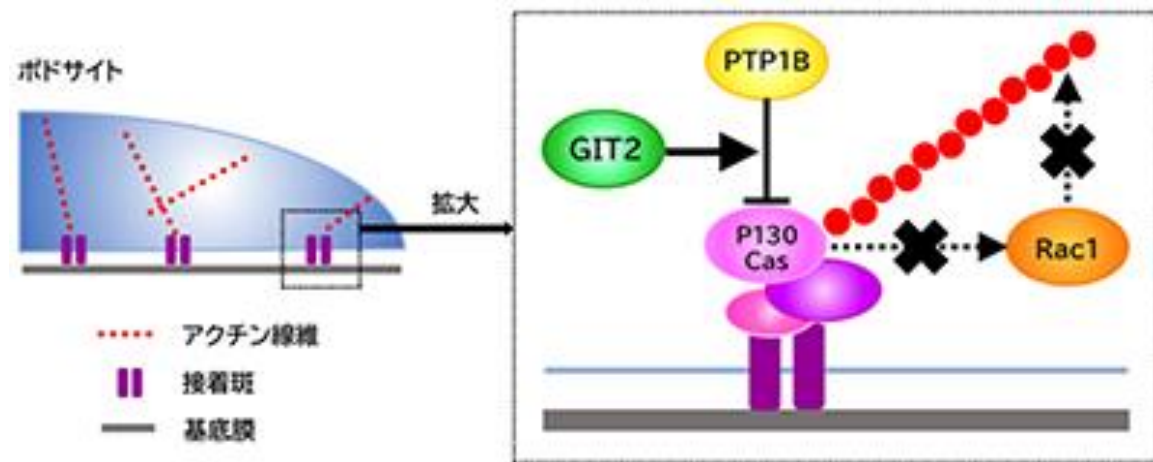


腎細胞「ポドサイト」の新規保護メカニズム解明、新治療法の開発に期待 — 阪大

タンパク尿を生じる腎疾患のポドサイトで **Rac1** 活性が上昇、そのメカニズムは？

大阪大学は 3 月 28 日、腎臓の中で働く細胞の一つ「ポドサイト」について、新しい細胞保護メカニズムを解明したと発表した。この研究は、同大学院医学系研究科腎臓内科学の松田潤特任助教、島田直幸氏（博士後期課程）、猪阪善隆教授らの研究グループによるもの。研究成果は、「Journal of the American Society of Nephrology」に掲載されている。



ポドサイトは、アクチン線維を骨格とする細かな足突起構造を張り巡らしており、「たこ足細胞」とも呼ばれる。足突起は、ポドサイトが基底膜に接着する上で重要であると同時に、隣り合うポドサイト同士が足突起を組み合わせることで、タンパク質の尿への漏出を防いでいる。このアクチン線維の調節に関わっているのが、Rho GTPase と呼ばれるタンパク質群である。その一つである **Rac1** がポドサイトで活性化すると、足突起の形態が変化してタンパク尿を生じることや、ポドサイトが基底膜から脱落し糸球体硬化に至ることが知られている。また実際に、タンパク尿を生じる病気（ネフローゼ症候群や高血圧性腎症など）でポドサイトの **Rac1** が活性化していることが、ヒトの腎生検検体や動物モデルで報告されている。一方で、ポドサイトの **Rac1** 活性がどのように調節されているかについては未解明だった。

GIT2 が Rac1 活性を抑制し、ポドサイトの形態・機能を維持していた

今回研究グループは、**Rac1** を抑制してポドサイトを保護するメカニズムを解明することを目的に研究を進めた。近位依存性ビオチン標識によって同定した **Rac1** 関連タンパク質の 1 つ、**GIT2** に着目。GIT2 の腎臓における発現分布を調べたところ、尿細管や間質に比べて糸球体で発現量が多いことがわかった。

次に、ポドサイト特異的 **GIT2** 欠損（ノックアウト）マウスを樹立し、表現型を解析。複数のポドサイト傷害モデルにおいて、ノックアウトマウスでは対照マウスと比較し

て、ポドサイトの足突起形態が悪化し、タンパク尿も増加した。ノックアウトマウスに Rac1 阻害薬を投与すると足突起の形態変化やタンパク尿が軽減したことから、GIT2 が Rac1 活性を抑制することでポドサイトを傷害から保護していることが示唆された。

培養ポドサイトを用いて、GIT2-Rac1 経路の詳細を解明

続いて、培養ポドサイトを用いてその分子メカニズムを解明した。まず GIT2 はポドサイトの接着斑に局在することがわかった。そして GIT2 発現が低下した細胞では Rac1 活性が亢進し、細胞形態の変化や運動能の亢進が見られた。同細胞では、脱リン酸化酵素である PTP1B の接着斑への移行が障害され、接着斑に Rac1 を引き寄せるタンパク質である p130Cas のリン酸化が亢進していた。これらの表現型は、細胞に再度 GIT2 を発現させることで改善したことから、GIT2 は PTP1B の接着斑への移行を助け、p130Cas タンパク質のリン酸化を抑制することで、Rac1 活性を抑えることが明らかとなった。

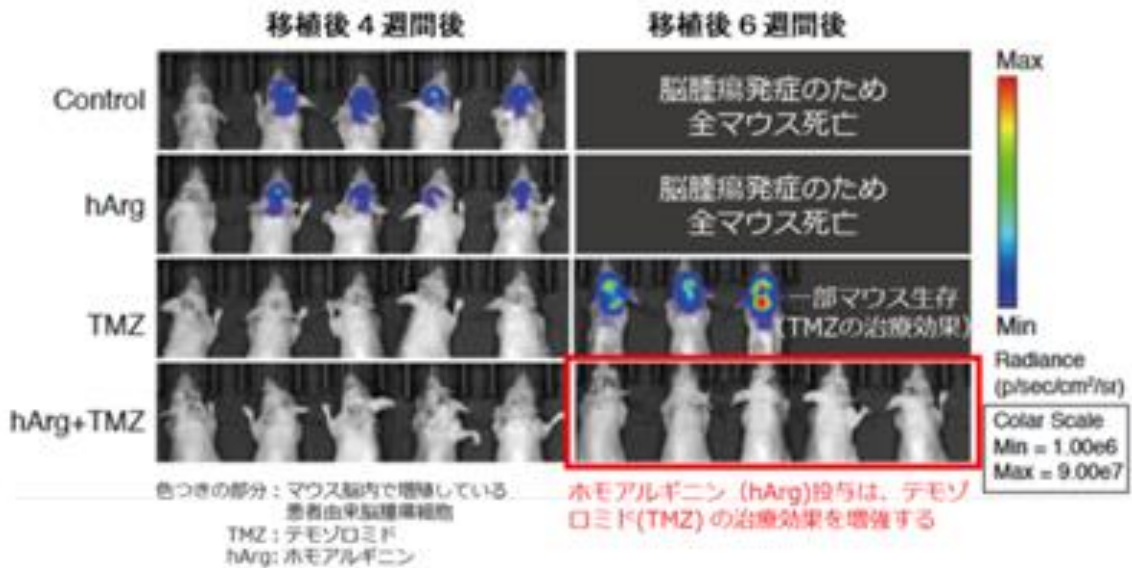
Rac1 抑制メカニズム、腎疾患治療標的として期待

高齢化が進む中、高血圧やネフローゼ症候群から慢性腎臓病（CKD）をきたす人が増えている。CKD に対する薬物療法はいくつかあるが、ポドサイトは基本的に再生能を持たないため、ポドサイトが不可逆的な傷害を受けると腎機能の改善は難しくなり、最終的に透析療法や移植に頼らざるを得なくなる。今回の研究により明らかとなった Rac1 を抑制するメカニズムは、ポドサイトを保護して腎機能を維持する上で重要と考えられる、と研究グループは述べている。（[QLifePro 編集部](#)）

悪性脳腫瘍、アミノ酸によるリソソーム制御で治療耐性を克服－金沢大ほか

がん治療の効果、特定の栄養療法との組み合わせで大きく向上する可能性

金沢大学は 4 月 2 日、悪性脳腫瘍の抗がん剤に対する耐性が「[リソソーム](#)」の働きによって引き起こされることを明らかにしたと発表した。この研究は、同大ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）／がん進展制御研究所の平尾敦教授、がん進展制御研究所のジン・ヨンウエイ博士研究員、小林昌彦助教、医薬保健研究域医学系の中田光俊教授、医薬保健研究域薬学系の荒川大准教授、ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）の新井敏教授ら、東京大学医科学研究所、慶應義塾大学先端生命科学研究所、和歌山県立医科大学の研究グループによるもの。研究成果は、「Nature Communications」に掲載されている。



タンパク質、糖、脂質、ビタミン、ミネラルなどの栄養素を摂取し、体内で代謝することは、生きる上で非常に重要である。これまでの研究で、これらの栄養素を感知する仕組みが、エネルギーの産生や消費のバランスを調整したり、エピジェネティクス（遺伝子の働き調整）やレドックス（酸化還元）シグナルの伝達経路に影響を与えたりすることで、がん細胞の生存や増殖を強くコントロールしていることがわかってきた。最近、こうしたがん特有の代謝状態に着目し、それぞれの弱点を狙った栄養療法が開発されつつある。例えば、がんが必要とする栄養素を減らすことで、腫瘍の成長を抑える効果が確認されている。また、従来のがん治療と特定の栄養療法を組み合わせることで、治療効果が大きく向上する可能性も示されている。このようなアプローチは「Precision Nutrition」と呼ばれ（日本語では、精密栄養や個別化栄養などと訳される）、患者の状態に合わせた食事を設計し、治療効果を最大限に引き出しつつ、副作用を最小限に抑えることを目指している。

悪性膠芽腫細胞株を解析、リソソーム生合成調節因子が治療耐性に関わると判明

今回研究グループは、治療が効きにくい脳腫瘍の代謝的特性に着目し、治療の効果を高める栄養療法を開発することを目標に研究を進めた。まず、金沢大学と東京大学で確立された悪性膠芽腫細胞株を解析したところ、これらの細胞は正常な神経前駆細胞に比べてリソソームの活性が高いことがわかった。さらに、リソソーム活性が高い腫瘍細胞ほど、酸素を使うミトコンドリアの活動が活発であり、特殊な代謝状態を持つことが明らかになった。また、リソソーム活性が高い細胞ほど、生体内で腫瘍を増やす能力が強く、悪性度が高い性質を持つことも判明した。このことから、リソソーム活性は脳腫瘍の悪性度を示す重要な指標になると考えられる。次に、リソソーム活性を制御する因子を調べた結果、リソソーム生合成を調節する「TFE3」というタンパク質が、治療耐性に深く関わっていることがわかった。さらに、TFE3 は PGC1 α などの

分子を介して、腫瘍細胞の特徴的な代謝を調整していることも明らかになった。

腫瘍細胞のリソソーム活性とテモゾロミドの治療効果に「リシン」が重要

これらの結果をもとに、腫瘍細胞の代謝をさらに詳しく調べたところ、アミノ酸の動きが大きく変化していることが明らかになった。そこで、培養液からアミノ酸を一つずつ取り除いて細胞を育て、リソソーム活性がどう変化するかを調べたところ、「リシン」というアミノ酸がリソソームの働きに不可欠であることがわかった。

培養液中のリシン濃度を下げると、リソソームの機能が低下し、抗がん剤「テモゾロミド」に対する腫瘍細胞の感受性（治療効果）が高まることも確認された。その仕組みとして、リシンがアルギニンを使った一酸化窒素の生成を抑えることで、腫瘍細胞をリソソームストレスから保護する役割を果たしていることがわかった。以上より、細胞内のリシンとアルギニンのバランスを変えると、リソソームの機能が低下し、抗がん剤の効果が高まることを見出した。

リシン制限と同じ効果のホモアルギニン、テモゾロミドのブースターとして有効

これらの知見をもとに、新しい治療法の開発を目指した。リシンは体内で作れないため、食事から摂取する必要がある「必須アミノ酸」の一つである。そのため、まずはマウスモデルを用いて、リシンを含まない特別食により体内のリシンを制限する実験を行った。しかし、この方法では体重が大きく減少する問題があった。そこで、リシンを制限するのと同じ効果を持つ化合物を探した結果、「ホモアルギニン」という物質が、テモゾロミドの治療効果を高めることを発見した。ヒト脳腫瘍細胞を免疫不全マウスに移植したモデルで、ホモアルギニン単独では腫瘍に大きな効果はなかったが、テモゾロミドと併用することで、抗腫瘍効果を高め、マウスの生存期間を延ばすことが確認された。これらの結果から、ホモアルギニンの投与は、テモゾロミドの治療効果を増強する「抗がん剤ブースター療法」として有効であることが確認できた。

TFE3 を中心とした治療耐性機構の解明、ホモアルギニンの医療応用検討など進めていく

今後は、TFE3 を中心とした治療耐性の仕組みをさらに詳しく解析する必要がある。脳の組織内で、どのような代謝環境が治療耐性を作り出すのか、またどのような分子が影響を受けるのかを解明することで、がんの本質的な理解が進むと期待される。

また、ホモアルギニンを医療に応用できる可能性や、それ以上に効果の高い化合物を見つけられるかについても検討が必要である。この際、抗がん効果だけでなく、安全性についてもしっかり確認することが重要である。「これらの取り組みを通じて、将来的に悪性脳腫瘍の治療成績や患者の予後を改善できるよう、研究開発を進めていく」と、研究グループは述べている。（[QLifePro 編集部](#)）

ORT 生命科学研究所ニュース 2025 年 4 月 19 日号

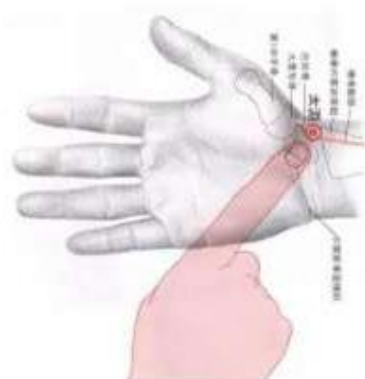
360045	PFOS 水道水、井戸水、魚、 野菜、牛乳 etc のチェック	ng(400,300,200,100,40,30,20,10,4,3,2,1)	12 枚	価格 32000
360044	PFOA 発ガン性物 質 水道水、井戸水、魚、野菜、 牛乳 etc のチェック	ng(400,300,200,100,40,30,20,10,4,3,2,1)	12 枚	価格 32000
310001-3	Graphene Oxide	(1mg, 100ng,10ng,1ng,100pg,10pg,1pg)	7 枚	価格 30000



ORT 生命科学研究所 〒830-0032 福岡県久留米市東町 496

TEL:0942(36)0630 FAX:0942(36)1961 e-mail: seimei@bdort.net

テラヘルツ石を貼る場所



太淵：肺の原穴と呼ばれる要穴。脈打っているところにあるツボ。

呼吸器疾患、風邪の初期症状 etc.

咳、喉の痛み、鼻水、鼻づまり、花粉症



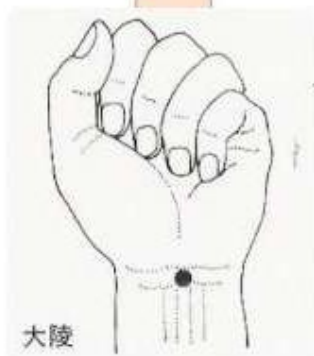
※手のツボは左右にあります。



神門 (Ht.7)：手首の内側、折れ曲がるシワの線上にあります。小指側にあるすじの親指寄り

心臓疾患、便秘、ストレス、不眠 etc.

動悸、息切れ、ホットフラッシュ etc.



大陵 (PC7)：心包経の原穴 手首の手のひら側、横じわの中央あたりにあります。指を軽く握って、手首を内側に曲げると、手首に2本タテに太い腱が浮き出します。この腱の間です。

心臓疾患、手関節炎、不眠

熱があっても汗がでない、手のひらがほてる、口がかわく、気をつかってがっくりと疲れた、等の症状

「イライラ・ストレス」「動悸」など精神的にリラックスさせる効果

「胃の痛み」や口が渇くなどの消化機能にも有効

親指と人差し指の骨に沿って探っていくとちょっと痛みが走る「窪み」が合谷です。



合谷 (LI4)：眼疾患、動脈硬化、高血圧

etc.

歯痛、めまい、頭痛、五十肩 etc.



ORT 生命科学研究所 〒830-0032 福岡県久留米市東町 496

TEL:0942(36)0630

FAX:0942(36)1961

e-mail: seimei@bdort.net

【風池の位置】



風池(GB20)は、後頭部のツボです。

後頭部にある髪の毛のはえぎわにあります。後頭部中央のへこみと、耳のうしろにある骨の”でっぱり”をむすんだラインの中間あたりに位置しています。

視力回復や眼病の改善に、効果の高いツボ、肩こりや頭痛の解消 風邪の諸症状、耳鳴り、難聴、鼻炎、不眠症、二日酔い、乗り物酔い、高血圧、脳溢血（のういつけつ）など 発熱や風邪による鼻づまり、鼻水に風池を使うことが多い

足三里(St.36)

1. 膝を直前に曲げ膝蓋骨と膝窩腱、膝骨の前縁、内平の高にマジックインキなどでアウトラインを置く

2. 膝蓋骨と膝窩腱の外側の境目に膝髁 (ST.35) をみつける

わずかな骨の盛り上がり

3. 5cm～5.5cm以内

右膝を直前に曲げた状態



膝をたて、脛骨の下3寸に取る 消化器系の疾患(胃炎、胃下垂、胃アトニーetc.)、婦人病、高血圧、慢性疲労、坐骨神経痛、片麻痺、膝・下腿障害、鼻疾患(蓄膿症、肥厚性鼻炎etc.) 自律神経失調症や中風と呼ばれた半身不随、小児麻痺、総腓骨神経麻痺(下垂足(内反尖足)) ツボが足にあるので、足の疲れにもよいです。無病長寿にも古くから良く使われているツボです。

三陰交



内くるぶしから指4本(3寸)上。脛の内側で骨の際に取る。更年期障害、腎機能障害等のあるかたは、この場所にテラヘルツの

石を貼って下さい。かゆくなくなったら、石をはがして下さい。(※はがれやすくなったら、絆創膏を新しいものと交換して下さい。)

※テラヘルツ石で作ったテラ水や、16粒をお守り袋に入れたテラヘルツシールドバリアーにも御活用下さい。