

現変化を検討した。市販されている尿細管細胞株に EMT を惹起すると 30–50% の細胞しか反応しないが、申請者が確立した細胞は 100% が反応した。その結果、USAG-1 は脱分化 (EMT) 時には発現が低下し、再分化時には発現が増加することが明らかとなった。これは USAG-1 が尿細管障害時に発現低下し、再生尿細管で強発現するという上記の結果と一致している。さらに申請者は USAG-1/LacZ ノックインマウスからも同様の手法を用いて初代尿細管培養細胞を樹立し、その LacZ 活性をプレートリーダーで定量する方法を確立した。さらに BMP-7/LacZ ノックインマウス (Prof. Robertson から入手) から同様に初代尿細管培養細胞を樹立した。これらの細胞株を用いて chemical compound library のスクリーニングを行なうことで、USAG-1 発現を抑制し、BMP-7 発現を促進するような化合物を同定することが可能になった。

⑤ 腎細胞癌モデルと USAG-1 発現に関する検討

申請者は研究計画の項で紹介したラット腎発がんモデルにおける USAG-1 の発現を検討した。

その結果、USAG-1 は腎尿細管細胞が癌化し、その分化度が低くなるにつれ、発現低下することが明らかになった。

申請者らはヒト腎細胞癌においても、USAG-1 発現が低いことが悪性度のマーカーになりうると考えている。

4 結論、考察

USAG-1 はよい腎予後マーカーとしての可能性がある。さらに USAG-1 発現解析から尿細管セグメント分化メカニズムの手がかりをえた。

5 健康危険情報

該当事項なし。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

レビュー誌への発表の主なもの(和文)

1柳田素子 内科学会雑誌 第96巻 第10号印刷 2007年10月10日

医学と医療の最前線

腎障害とBMP (Bone Morphogenetic Protein)

2柳田素子 Annual Review腎臓 2006

BMP-7と腎臓特異的BMP拮抗分子USAG-1

3柳田素子 医学のあゆみ

新規BMP antagonistであるUSAG-1(Uterine sensitization-associated gene-1)は腎不全治療薬のターゲットである

4柳田素子 医学のあゆみ

腎病変の発症進展に果たすGas6の役割

5柳田素子 化学と生物

USAG-1、BMP、そして腎不全治療薬の開発

6柳田素子 「腎と透析」 これだけは知っておきたい分子腎臓学 2007 BMP, Gas6の2項

論文発表, textbookなど(英文)

1 Murashima-Suginami A, Takahashi K, Sakata T, Tsukamoto H, Sugai M, Yanagita M, Shimizu A, Sakurai T, Slavkin HC, Bessho K.

Enhanced BMP signaling results in supernumerary tooth formation in USAG-1 deficient mouse.

Biochem Biophys Res Commun. 2008 May 16;369(4):1012-6.

2 Atsuko Yoshioka, Tomokatsu Ikawa, Masamichi Muramatsu, Aris N Economides, Akira Niwa, Tomohiko Okuda, Andrew J Murphy, Toshio Heike, Tatsutoshi Nakah

ata, Hiroshi Kawamoto, Toru Kita, and Motoko Yanagita

Hematological toxicity and illegitimate chromosomal recombination caused by the systemic activation of CreER^{T2} (in revision)

3 Yanagita M.

Balance between bone morphogenetic proteins and their antagonists in kidney injury.

Ther Apher Dial. 2007 Oct;11 Suppl 1:S38-43.

4 Mari Tanaka, Shuichiro Endo, Tomohiko Okuda, Aris N. Economides, David M. Valenzuela, Andrew J. Murphy, Elizabeth Robertson, Takeshi Sakurai, Atsushi Fukatsu, George D. Yancopoulos, Toru Kita, Motoko Yanagita

Balance between BMP-7 and Uterine sensitization-associated gene-1 (USAG-1), a novel BMP antagonist in kidney disease and development

Kidney Int. in press.

5 Motoko Yanagita

BMP antagonists and kidney. (book chapter)

“Bone Morphogenetic Protein: From Local to Systemic Therapeutics”,

edited by Vukicevic Slobodan, PhD, and Kuber Sampath, PhD. Birkhauser, Springer Verlag, in press.

6 Motoko Yanagita

Uterine Sensitization Associated Gene-1 (USAG-1): A Bone Morphogenetic Protein Antagonist in the Kidney. (book chapter)

“TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β IN CANCER THERAPY”,

edited by Sonia B. Jakowlew, PhD, Humana Press, in press

7 Murashima-Suginami A, Takahashi K,

Kawabata T, Sakata T, Tsukamoto H, Sugai M, Yanagita M, Shimizu A, Sakurai T, Slavkin HC, Bessho K.

Rudiment incisors survive and erupt as supernumerary teeth as a result of USAG-1 abrogation.

Biochem Biophys Res Commun. 2007 Aug 3;359(3):549-55.

8 Sawabu T, Seno H, Kawashima T, Fukuda A, Uenoyama Y, Kawada M, Kanda N, Sekikawa A, Fukui H, Yanagita M, Yoshiyoshi H, Satoh S, Sakai Y, Nakano T, Chiba T.

Growth arrest-specific gene 6 and Axl signaling enhances gastric cancer cell survival via Akt pathway.

Mol Carcinog. 46:155-64, 2007

9 Motoko Yanagita, Shuichiro Endo, Katsu Takahashi, Tomohiko Okuda, Fumihiro Sugiyama, Satoshi Kunita, Satoru Takahashi, Atsushi Fukatsu, Toru Kita, Takeshi Sakurai

USAG-1, a novel BMP antagonist abundantly expressed in the kidney, accelerates kidney injuries.

J Clin Invest. 116: 70-9, 2006.

10 Motoko Yanagita

Modulator of bone morphogenetic protein activity in the progression of kidney diseases.

Kidney Int. 70(6):989-93, 2006

11 Motoko Yanagita

BMP antagonists: their roles in development and involvement in pathophysiology

Cytokine & Growth Factor Reviews 16: 309-17, 2005.

12 Kojiro Nagai, Takeshi Matsubara, Akira Mima, Eriko Sumi, Hiroshi Kanamori, Noriaki Iehara, Atsushi Fukatsu, Motoko Yanagita, Toru Nakano, Yoshikazu Ishimoto, Toru Kita, Toshio Doi, Hidenori Arai
Gas6 induces Akt/mTOR-mediated mesangial hypertrophy in diabetic nephropathy.
Kidney Int. 68:552-61, 2005.

13 Motoko Yanagita.

The role of the vitamin K-dependent growth factor Gas6 in glomerular pathophysiology.

Curr Opin Nephrol Hypertens. 13: 465-70, 2004.

14 Motoko Yanagita, Masako Oka, Tetsuro Watabe, Haruhisa Iguchi, Atsushi Niida, Satoru Takahashi, Tetsu Akiyama, Kohei Miyazono, Masashi Yanagisawa, Takeshi Sakurai

USAG-1: a bone morphogenetic protein antagonist abundantly expressed in the kidney.

Biochem Biophys Res Commun. 316: 490-500, 2004.

15 Motoko Yanagita

Gas6, warfarin, and kidney diseases.

Clin Exp Nephrol. 2004;8(4):304-9.