

報道関係各位

平成29年3月30日

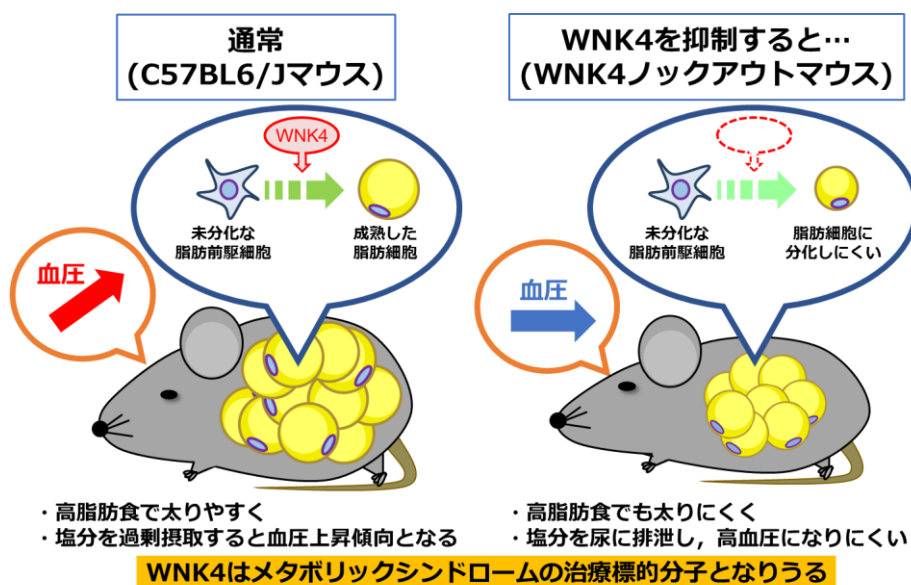
国立大学法人 東京医科歯科大学

## 血圧制御因子WNK4が脂肪組織では脂肪細胞の分化を制御する — メタボリックシンドロームの病態解明に期待 —

### 【ポイント】

- 高血圧や内臓脂肪型肥満が合併した病態であるメタボリックシンドロームは、心疾患や脳血管疾患の危険因子として近年その重要性が指摘されており、病態の解明が求められています。
- 遺伝性高血圧疾患偽性低アルドステロン症Ⅱ型の原因遺伝子でもあるWNK4は、これまで主に腎臓における塩分感受性高血圧の制御因子として知られていましたが、本研究により、WNK4が脂肪組織における脂肪細胞分化の制御因子でもあることを突き止めました。
- これは高血圧と肥満の病態を繋ぐ新たな知見で、メタボリックシンドロームの病態解明に寄与する成果です。またメタボリックシンドロームなど高血圧と肥満を合併した病態に対する新規治療法への応用が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野の内田信一教授、高橋大栄助教の研究グループは、血圧制御因子であるWNK4が、脂肪組織において脂肪細胞の分化を制御することを発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、公益法人ソルトサイエンス研究財団の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌EBioMedicineに、2017年3月8日にオンラインで公開されました。



(図) WNK4は脂肪細胞の分化を制御する

## 【研究の背景】

高血圧、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、内臓脂肪型肥満などの心血管病の危険因子が集積した病態であるメタボリックシンドロームは、近年その重要性が指摘されており、病態解明が求められています。

遺伝性高血圧性疾患偽性低アルドステロン症 II 型の原因遺伝子の一つである with-no-lysine kinase 4 (WNK4)は、腎臓の遠位尿細管において OSR1/SPAK キナーゼを介して Na-Cl 共輸送体をリン酸化し、塩分の再吸収を制御しています。WNK4 が塩分感受性高血圧の重要な制御因子として知られる一方で、全身に分布する WNK キナーゼが腎臓以外の臓器でどのような働きをするかは殆ど不明でした。

## 【研究成果の概要】

マウス脂肪組織、特に成熟脂肪細胞に WNK4 が強く発現していることが新たに分かりました。脂肪組織から未分化な脂肪由来幹細胞を含む間質血管細胞を単離し、脂肪細胞への分化誘導刺激を加えると、WNK4 の発現が早期から増大することを示しました。またこれが脂肪分化のモデル細胞である 3T3-L1 細胞においてもみられ、細胞分化のマスターレギュレーターである PPAR $\gamma$  や C/EBP $\alpha$  に先行して起こり、WNK4 のノックダウンが PPAR $\gamma$  や C/EBP $\alpha$  の発現を抑制し、脂肪細胞への分化と脂肪滴の蓄積を抑制することを明らかにしました。これらはヒト由来の間葉系胚細胞を用いた実験でも同様の結果を示し、ヒトにおいても同様の制御機構が存在すると考えられました。また、WNK4 による脂肪細胞分化を制御するメカニズムとして、WNK4 が細胞周期を脂肪細胞分化の早期から制御し、その結果として PPAR $\gamma$  の転写を阻害している可能性を示しました。

さらに、WNK4 ノックアウトマウスを解析した結果、WNK4 ノックアウトマウスは高脂肪食で誘発される肥満になりにくく、脂肪細胞サイズは野生型マウスに比して小さく、インスリン感受性も良いことが分かりました(図)。

## 【研究成果の意義】

これまで主に腎臓における塩分感受性高血圧の制御因子として知られていた WNK4 が、脂肪組織では脂肪細胞の分化を制御し、高脂肪食による肥満の病態にも寄与することがわかりました。これは高血圧と肥満の病態を繋ぐ新しい知見で、メタボリックシンドロームの病態解明に役立つと考えられます。また本研究の結果から、メタボリックシンドロームなど高血圧と肥満を合併した病態の新規治療戦略として、WNK4 の抑制が有用であると期待されます。

## 【問い合わせ先】

### <研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
腎臓内科学分野 内田 信一(ウチダ シンイチ)  
TEL:03-5803-5214 FAX:03-5803-5215  
E-mail:suchida.kid@tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp