

Role of amino acid transporter LAT2 in the activation of mTORC1 pathway and the pathogenesis of crescentic glomerulonephritis

倉山 亮太

杏林大学医学部 小児科学教室

半月体形成性腎炎 (CGN) は糸球体腎炎のなかで最も重症の経過をとり、治療が行われなかった場合は急速に腎不全に進行する可能性がある。CGN における糸球体半月体 (GC) は糸球体上皮細胞の増殖によって形成されるが、その増殖の病態は不明な点が多い。細胞の増殖、成長に関わるシグナル伝達分子に mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) がある。近年、細胞内への分枝鎖アミノ酸 (BCAA) であるロイシンの増加が mTORC1 のリン酸化を促進させ、細胞の増殖が起こることが報告された。ロイシンをはじめとする BCAA を選択的に基質とする輸送体の中に System L amino acid transporters (LAT) ファミリーがあり、その中で LAT2 はリガンドとして 4F2 heavy chain (4F2hc) を必要とし、腎臓では主に近位尿細管に局在するアミノ酸輸送体である。糸球体上皮細胞は発生学的にアミノ酸輸送体が数多く局在する近位尿細管と同じ由来であり、アミノ酸輸送体の mRNA を有すると考えられる。今回 CGN の病態における mTORC1 と LAT2 の関わりについての研究を行った。まず抗基底膜抗体を腹腔内投与した CGN ラットモデルを作成した。その腎組織において mTORC1 シグナルの下流分子である phosphorylated form of S6 ribosomal protein の発現は GC 部位で増加していた。この発現は抗基底膜抗体投与直後から mTORC1 阻害薬であるエベロリムスをラットに投与すると抑制されたが GC 部位には壊死の所見がみられた。次にエベロリムスを抗基底膜抗体投与直後と投与 7 日目から投与したところ、投与 7 日目からの群で GC 形成の抑制効果がみられたが、両群と

もに壊死の所見はみられていた。次に、GC での LAT2 の発現について CGN ラットモデルを用いて行ったところ、GC 部位では LAT2、4F2hc が共に発現が増加していることが分かった。そこで、LAT2 の存在下における mTORC1 のリン酸化について LAT2 強制発現細胞を用いて検討を行った。LAT2 強制発現細胞では、mTORC1 のシグナル伝達下流分子のリン酸化が、wild type に比して強く確認され、LAT2 の発現の増加が mTORC1 のリン酸化を促進に関与することが示唆された。さらに CGN ラットに LAT2 阻害薬である BCH を投与したところ、非投与群に比して半月体の形成が有意に抑制され、GC 部位の壊死もみられなかった。これらの結果より、CGN ではサイトカインや成長因子により mTORC1 のリン酸化が促進され、糸球体上皮細胞で LAT2 と 4F2hc の発現が増加する。これにより細胞内へ BCAA の流入が亢進し、mTORC1 のリン酸化が増加し、さらなる LAT2 と 4F2hc の発現が亢進するというパラクラインマナーが起こり、これにより細胞増殖が亢進し、GC が形成されると考えられた。エベロリムスはこのシグナル伝達系を抑制することで、GC の形成も抑制するが、一方で細胞における蛋白の合成自体を抑制してしまうため、壊死がみられたと考えられた。BCH は細胞の蛋白合成には直接的には関与しないため、細胞が壊死することなく、GC の形成を抑制したものと考えられた。しかし、mTOR 阻害薬は半月体形成性腎炎の治療薬となる可能性もあり、今後その投与量や開始時期についてさらなる検討が必要と考えられた。