

第12回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

持田 勇希

杏林大学医学部救急医学教室

この度は「第12回杏林医学会研究奨励賞」を受け賜り大変光栄に存じます。ご選考頂きました選考委員の先生方、関係者の方々に厚く御礼申し上げます。本研究を行うにあたり多大なご指導・ご協力を頂きました肉眼解剖学教室の長瀬美樹教授、ご協力頂きました肉眼解剖学教室の皆様、共著者の先生方に深く御礼申し上げます。また、本研究の機会を与えてくださいました救急医学の山口芳裕教授に厚く御礼申し上げます。

賞対象論文は、Piezo 2 expression and its alteration by mechanical forces in mouse mesangial cells and renin-producing cells. Sci Rep. 2022 ; 12 : 4197.です。メカノセンサーであるPiezo 2の腎臓内の発現・局在を解析し、Piezo 2が腎臓における身体の恒常性維持に関わっていることを示した内容です。

メカノセンサーは近年発見された、機械的刺激を生体電気シグナルへ変換するイオンチャネルです。2021年にメカノセンサーPiezo 1、Piezo 2を発見したPatapoutianがノーベル医学・生理学賞を受賞したことも記憶に新しく、現在様々なメカノセンサーが報告され、様々な細胞に発現していることが解明されております¹⁾。しかし、未だ解明されていないことも多く今後研究が加速していく分野と考えられます。

メカノセンサーのPiezo 2はメルケル細胞、後根神経節などの神経感覚系に発現することが解明されており、皮膚の軽い接触や痒み、姿勢や四肢の動きなどを感知する固有感覚受容、頸動脈洞・大動脈弓における圧受容、および呼吸に伴う気道の伸展の伸介などの役割を果たしています²⁾。

一方で腎臓は身体における体液の恒常性維持に重要な臓器です。腎臓の糸球体構成細胞と傍糸球体装置には機械的刺激感知応答システムが備わっているといわれていることから、腎臓においてもメカノセンサーが発現し機能しているというのが本研究の仮説でした。

マウス腎臓内におけるPiezo 2の発現・局在を解析した

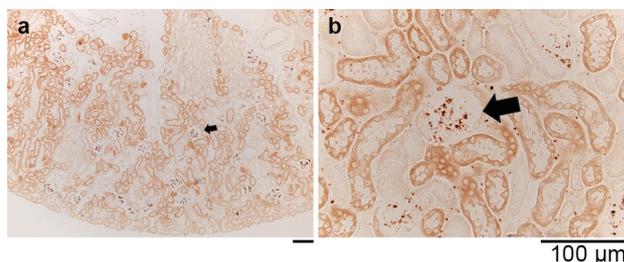


図1 RNAscopeを用いたin situ ハイブリダイゼーション法(DAB発色)によるPiezo2発現細胞の同定。Piezo2が腎臓内において糸球体に局在していることが判明した(矢印)。(a) 低倍 (b) 高倍。Scale bar 100 μ m。

ところ、糸球体に局在していることがわかりました(図1)。Piezo 2は遺伝子レベル・蛋白レベルにおいて糸球体内メサンギウム細胞のマーカであるPdgfrb(血小板由来増殖因子受容体 β)と傍糸球体装置・レニン産生細胞のマーカであるRen 1と共局在して発現していることが判明しました。胚の発生段階においても、メサンギウム細胞とレニン産生細胞に分化する後腎のFoxd 1陽性間質前駆細胞にPiezo 2が共局在して発現しており、前述の結果を支持する結果でした。

糸球体濾過量の変化に伴いPiezo 2がどのように変化するのかを調べるため、マウスの脱水モデルを作製し解析を行ったところ、脱水モデル群は対照群に比べてメサンギウム細胞に発現するPiezo 2は減弱し、その一方でレニン産生細胞に発現するPiezo 2はRen 1発現の増大に伴って発現が増強する結果となりました(図2)。

また、レニン産生細胞株の培養細胞を用いて周期的ストレッチ刺激を行う実験を行ったところ、Piezo 2はRen 1のシグナル伝達の上流で機能していることが示唆されました。脱水モデルの実験と併せて、Piezo 2はレニン分泌に密に関わっているということが判明しました。

以上から、本研究ではPiezo 2が腎臓内において、糸球体内メサンギウム細胞と傍糸球体装置のレニン産生細胞に

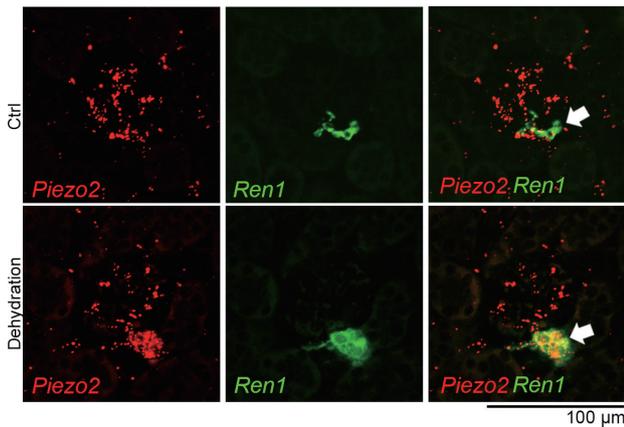


図2 RNAscopeを用いたin situ ハイブリダイゼーション法による二重蛍光染色。対照群 (Ctrl: 上段) に比べ、脱水群 (Dehydration: 下段) では *Ren1* (緑) 陽性細胞に発現する *Piezo2* (赤) の発現増強を認めた (矢印)。Scale bar 100 μ m。

発現し、体液の恒常性維持に重要な役割を担っていることが示唆されました。

既報では軟骨細胞にはPiezo1, Piezo2, Trpv 4といった複数のメカノセンサーが発現し、刺激強度によって反応するメカノセンサーが異なることが報告されており³⁾、水晶体表面細胞ではTrpv 1とTrpv 4がそれぞれ相反する刺激に反応するデュアルフィードバックシステムを有するこ

とが判明しております⁴⁾。腎臓の糸球体内メサンギウム細胞やレニン産生細胞においても、Piezo 2だけでなくPiezo 1等の複数のメカノセンサーの関与が報告されております⁵⁾。メカノセンサーは一つの細胞において複雑に関与し機能している可能性があり、その解明が今後の課題と考えます。

参考文献

- 1) Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Dubin AE, Patapoutian A. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*. 2010;330:55-60.
- 2) Szczot M, Nickolls AR, Lam RM, Chesler AT. The Form and Function of PIEZO2. *Annu Rev Biochem*. 202;90:507-534.
- 3) Du G, Li L, Zhang X, Liu J, Hao J, Zhu J, Wu H, Chen W, Zhang Q. Roles of TRPV4 and piezo channels in stretch-evoked Ca²⁺ response in chondrocytes. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245:180-189.
- 4) Nakazawa Y, Petrova RS, Sugiyama Y, Nagai N, Tamura H, Donaldson PJ. Regulation of the Membrane Trafficking of the Mechanosensitive Ion Channels TRPV1 and TRPV4 by Zonular Tension, Osmotic Stress and Activators in the Mouse Lens. *Int J Mol Sci*. 2021;22:12658.
- 5) Yang X, Zeng H, Wang L, Luo S, Zhou Y. Activation of Piezo1 downregulates renin in juxtaglomerular cells and contributes to blood pressure homeostasis. *Cell Biosci*. 2022;12:197.