

発表番号 57 (0538)

ナトリウム利尿ペプチドの腎および骨代謝調節における意義と トランスレーショナルリサーチへの応用

向山 政志 (京都大学大学院医学研究科)

八十田 明宏 (京都大学大学院医学研究科)

横井 秀基 (京都大学大学院医学研究科)

吉岡 徹朗 (京都大学大学院医学研究科)

糖尿病性腎症などの慢性進行性腎障害は腎間質線維化をへて末期腎不全に至るが、近年の透析患者数の急速な増加とあわせ、その克服は医学研究上重要課題である。これらの疾患の病態に、心臓血管ホルモンと総称される新しい循環調節ホルモンの異常の関与が示唆され、共通基盤となる病態の理解とそれを基にした新たな治療法の開発が求められている。我々はこれまで、心臓血管ホルモンのうちナトリウム利尿ペプチドファミリー(ANP, BNP, CNP)の意義について研究を進め、ANP・BNPの心・血管・腎保護作用を示してきた。すなわち、高度腎摘腎不全モデルや腎炎モデルにおいて、BNPの強力な腎保護作用を明らかにした。さらに、これらは局所因子としても重要であるが、とくにCNPが骨において重要な骨形成因子であり、CNPを軟骨特異的に発現させることで軟骨形成不全症モデルマウスの病態をほぼ正常化しうることを見出した。本研究では、これらの理解をさらに深め、臨床応用へとつなげることを目的として、動物モデルを用いて以下の検討を行った。

まず、BNPの糖尿病性腎症における意義を明らかにするために、BNP過剰発現(BNP-Tg)マウスを用いてstreptozotocin糖尿病モデルを作製し、腎症進展に及ぼすBNPの慢性作用とその機序について検討した。その

結果、BNP-Tgマウスにおいて同等の糖尿病状態にもかかわらず、慢性期の蛋白尿増加と腎組織像の悪化が明らかに抑制された。その機序として、糸球体におけるMAPK活性化抑制やTGF- β 、細胞外基質発現の正常化を認めた。

次に、BNPと同様の方法で肝臓に過剰発現させた血中分泌型CNP-Tgマウスを作製した。CNP-Tgマウスを用いて腎間質線維化モデルを作製したところ、野生型と比べて有意の線維化の抑制を認めた。さらに、対照マウスを用いて線維化作製後にCNPを腹腔内持続投与した場合でも、明らかな改善効果を認めた。

CNP-Tgマウスは成長曲線において有意の吻髻長の増加がみられ、とくに長管骨が伸長していた。さらに、著しい低身長を示すCNP欠損マウスと血中分泌型CNP-Tgマウスを掛け合わせることで、明らかな骨伸長作用を認めた。

このように、ナトリウム利尿ペプチドの全身投与などを用いた血中濃度上昇により、今後新たな腎疾患治療薬、骨軟骨疾患治療薬としての臨床応用が期待できると考えられ、これらについて基礎、臨床両面からのより詳細な検討が注目される。

助成番号 0538

ナトリウム利尿ペプチドの腎および骨代謝調節における意義と トランスレーショナルリサーチへの応用

向山 政志 (京都大学医学研究科内分泌代謝内科)

八十田 明宏 (京都大学医学研究科内分泌代謝内科)

横井 秀基 (京都大学医学研究科内分泌代謝内科)

吉岡 徹朗 (京都大学医学研究科内分泌代謝内科)

1. 研究目的

糖尿病性腎症、慢性腎炎および高血圧性腎硬化症は、共通経路としての腎間質線維化をへて末期腎不全に至る主要な原因であり、近年のわが国における透析患者数の急速な増加とあわせ、その克服は医学研究上重要課題である。近年、これらの疾患の発症および進展において、心臓血管ホルモンと総称される新しい循環調節ホルモンや、サイトカイン、増殖因子などに代表される autocrine/paracrine 調節因子の異常が密接に関与することが明らかになりつつあり、その解明は新たな治療法への応用へと展開する可能性を十分に秘めている。しかし、これらの共通のターゲットとしての慢性腎障害については、病態の解明がまだまだ不十分であり、一定の病期を過ぎたものではその進行をくい止める根本的治療法がなく、共通基盤となる病態の理解とそれを基にした新たな治療法の開発が求められている。

我々はこれまで、循環調節ホルモンのうち特にナトリウム利尿ペプチドファミリーの生理的・臨床的意義について研究を進めてきた。これらは心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) および C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) から成り、このうち ANP、BNP はそれぞれ主に心房、心室から分泌され、共通の膜型グアニル酸シクラーゼ受容体 (GC-A) に働く⁽¹⁾。そして強力な降圧利尿作用・血管拡張作用を発揮するとともに、多くの心血管系疾患の増悪因子と考えられるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系に対し、強力な拮抗作用を示すことを我々は示してきた⁽¹⁾。また、心不全や腎不全、高血圧に際して産生・分泌が亢進することを明らかにし⁽²⁻⁴⁾、病的状態での臓器保護的・代償的意義を明らかにしてきた。

我々はナトリウム利尿ペプチドの慢性作用を明らかにするため、BNP を肝臓より血中に過剰に分泌する BNP 過剰発現トランスジェニックマウス (BNP-Tg マウス) を確立し、有意の降圧と心重量の低下を報告した^(5,6)。そして、このモデルを用いて、高度腎摘腎不全モデルや増殖性

腎炎モデルを作製し、腎機能、蛋白尿の改善とともに腎組織変化が顕著に抑制されることを見出した^(7,8)。今回の研究では、さらにナトリウム利尿ペプチドの糖尿病性腎症における意義を明らかにすることを目的として、BNP-Tg マウスを用いて糖尿病モデルを作製し、腎症進展に及ぼす BNP の慢性作用とその機序について検討した。

一方、我々はこれらの生理的意義の追求の過程で、ナトリウム利尿ペプチドはきわめて重要な骨形成促進因子でもあることを発見した。すなわち、長管骨の成長板軟骨細胞に CNP と CNP 受容体 (GC-B) が発現していること、また CNP 欠損マウスは著しい低身長を呈し、これは内軟骨性骨化が障害された結果であること、逆に CNP-Tg や BNP-Tg マウスは明らかな四肢・体幹の伸長を呈することを証明した⁽⁹⁻¹¹⁾。さらにヒト軟骨形成不全症 (achondroplasia) の疾患モデルマウスを用い、CNP を軟骨特異的に過剰発現することでその表現型を完全に正常化することに成功した⁽¹¹⁾。本研究は、これらの知見に基づき、ナトリウム利尿ペプチドファミリーのうち CNP の腎および骨代謝における意義をさらに明らかにするとともに、そのトランスレーショナルリサーチへの応用を目指すことを目的とし、動物モデルを用いて CNP の腎保護作用・骨形成作用における意義を検討した。

2. 研究方法

2.1 BNP-Tg マウスを用いた糖尿病性腎症モデルにおける検討

ヒト serum amyloid P component (SAP) promoter により BNP を肝臓で生直後より構成的に過剰産生・分泌する BNP-Tg マウスを用いて⁽⁵⁾、10 週齢の動物に 1 型糖尿病モデルである streptozotocin 誘発糖尿病モデルを作製した。血糖測定とともに 16 週間観察後、尿中アルブミン排泄、腎機能および組織学的検討を行い、対照ノントランスジェニック (non-Tg) マウスと比較検討した。さらに transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)、 α 1(IV)コラー

ゲンの遺伝子発現、および腎組織内での ERK/MAP キナーゼ活性について、Northern blot 法、Western blot 法にて検討した⁽¹²⁾。

2. 2 CNP-Tg マウスを用いた腎障害モデルにおける検討

すでに Col2a1 promoter を用いて軟骨特異的 CNP-Tg マウスを確立したが⁽¹¹⁾、血中に過剰分泌されるモデルとして BNP-Tg マウスと同様に SAP promoter を用いて、CNP-Tg マウスを作製した(図 1)。

16 週齢の CNP-Tg マウスを用いて、腎間質線維化モデルである一側尿管結紮(UUO)を施し⁽¹³⁾、2 週間にわたって腎組織像および TGF-β1、フィブロネクチン、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) など線維化関連遺伝子発現、さらに ERK 活性の変化を検討した⁽⁸⁾。線維化は Masson's trichrome 染色標本における間質線維化領域を Zeiss KS400 で計測し解析した。マクロファージの染色はラット抗 F4/80 IgG (Serotec) を用いた。

2. 3 腎障害モデルにおける CNP の治療的意義の検討

CNP の治療薬としての意義を検討する目的で、11 週齢の C57BL/6J マウスに対して腎線維化モデルである UUO 作製後、浸透圧ミニポンプ(Alzet)を用いて CNP 5 μg/hr (3.3 μg/kg/min) または等量の 5% ブドウ糖液(vehicle) を腹腔内投与した。7 日後に腎組織と遺伝子発現、ERK 活性を比較検討した。

2. 4 CNP-Tg マウスを用いた骨代謝調節における意義の検討

血中に過剰に分泌された CNP の骨代謝・骨形成に及ぼす作用を検討するため、CNP-Tg マウスの吻髻長を生直後から 15 週にわたって計測し、対照と比較した。また短軀を呈する CNP 欠損マウス⁽⁹⁾ とかけ合わせ、その効果を検討した。さらに、3 週齢の CNP-Tg および対照マウスの脛骨、大腿骨、頭蓋骨の各骨計測値とともに、SOFG 染色標本における脛骨成長板軟骨組織長を比較検討した。

3. 研究結果

3. 1 BNP-Tg マウスを用いた糖尿病性腎症モデルにおける検討

糖尿病発症後、血糖値は 400~500 mg/dl に維持され、non-Tg、BNP-Tg マウスとも差異は認めなかった。しかし、non-Tg マウスにて糖尿病発症 4 週後より顕著となった蛋白尿は BNP-Tg マウスで 16 週の経過を通じ有意に 50% 以下に抑制され(図 2)、また 16 週後の腎組織像では糸球体腫大・メサンギウム基質増加の明らかな改善を認めた(図 3)。腎機能もそれに伴って改善を認めた(表 1)。

腎組織内での TGF-β1、α1(IV) コラーゲン発現も、non-Tg マウスでは 3~4 倍に亢進を認めたが、BNP-Tg マウスではほとんど亢進を認めなかった(図 4)。この機序として、BNP-Tg マウスの腎組織内、および培養ラットメサンギウム細胞を用いて高糖濃度下での ERK の活性化を検討し、BNP が強力にそれを抑制することを見出した(図 5)。

3. 2 CNP-Tg マウスを用いた腎障害モデルにおける検討

SAP promoter(図 1)を用いて CNP-Tg マウスを樹立した。CNP-Tg マウスの血圧は野生型と同程度であった(表 2)。このマウスおよび対照 C57BL/6J マウスに UUO を施し、間質線維化モデルでの検討を行った。尿管結紮 3 日、7 日および 14 日後において、non-Tg マウスでは患側腎の著しい線維化の亢進がみられたが、CNP-Tg マウスでは有意の改善を認めた(図 6, 7)。同様に TGF-β1、フィブロネクチン、MCP-1 遺伝子発現、さらに ERK 活性も CNP-Tg マウスで低下を認め、マクロファージ浸潤も著しく抑制された。

3. 3 腎障害モデルにおける CNP の治療的意義の検討

UUO 作製後、CNP の持続腹腔内投与を行った。血圧は変化なく、また尿中 cyclic GMP は約 2.5 倍に上昇した。UUO 7 日後、間質線維化の程度は CNP 投与により有意に改善を認めた(図 8)。同様に線維化関連遺伝子発現、ERK 活性、マクロファージ浸潤も抑制された。

3. 4 CNP-Tg マウスを用いた骨代謝調節における意義の検討

CNP-Tg マウスの吻髻長は野生型マウスに比して有意に伸長を認めた(図 9)。さらに CNP 欠損マウスとかけ合わせると、欠損マウスでみられた低身長を明らかに改善した(図 9)。この骨伸長作用は長管骨で顕著であり(図 10)、脛骨成長板軟骨組織長も明らかに改善を認めた。

4. 考察

近年、糖尿病性腎症や腎炎、腎線維化など種々の腎障害モデルやまたヒト腎疾患において、腎内におけるレニン-アンジオテンシン系の活性化が生じ、MAP キナーゼの活性化とともに TGF-β や MCP-1 の誘導を介して腎障害を進行させることが示され、臨床的にも注目を集めている⁽¹⁴⁾。

ナトリウム利尿ペプチドはこれまでに、心保護作用や急性腎不全における予後の改善などの報告があるが^(1,15)、腎障害に対する長期的な作用に関しては不明の点が多い。我々はすでに、BNP-Tg マウスを用いて、高度腎摘腎不全モデルや増殖性腎炎モデルにおいて、BNP

が明らかな腎保護作用を発揮することを示してきた^(7,8)。一方、糖尿病性腎症においては、ANP 急性投与や中和抗体を用いた動物実験の成績から、その発症に重要とされる糸球体過剰濾過の成因に ANP が関与すると報告され⁽¹⁶⁾、ナトリウム利尿ペプチドはむしろ悪化因子と考えられてきた。今回の検討で、BNP-Tg マウスにおいては、糖尿病性腎症モデルにおける慢性の腎障害に対して組織学的にも腎機能的にも著しい改善が認められた。この結果の差異については明らかでないが、慢性の ANP や BNP の過剰状態は少なくとも糸球体傷害的には作用せず、むしろメサンギウムなど局所での作用が腎保護的に働く可能性が示唆された。すなわち、この際 ERK、TGF- β の発現抑制とそれに続く腎線維化抑制が、BNP-Tg マウスにおける改善に重要な役割を果たしたと考えられた。

一方、CNP は骨や血管内皮、マクロファージ、腎尿管などで局所ホルモンとして作用すると考えられる。これまで、ラット Thy-1 腎炎モデルにおいて CNP 投与が保護作用を示したという報告や⁽¹⁷⁾、UUO で尿管上皮における CNP の発現亢進を認めたとの報告から⁽¹⁸⁾、腎障害時における CNP の役割が示唆されてきた。今回 CNP-Tg マウスを用いた検討から、血中 CNP の過剰が腎線維化モデルにおいて腎保護的に作用することが示された。この作用は CNP の腹腔内持続投与でも再現され、今後治療薬としての応用が期待される。とくに CNP は ANP や BNP と異なり血圧低下の副作用がほとんどないことから、より安全性が期待できる。CNP の腎保護作用の機序はほぼ ANP、BNP と共通の分子基盤を介すると想定されるが(図 11)、今後それぞれの受容体の局在を含め、さらなる検討が必要である。

CNP の骨伸長促進作用は、CNP 欠損マウスの解析や軟骨形成不全症モデルマウスにおける解析からも証明されているが^(9,11)、今回血中分泌型の CNP-Tg マウスでもその作用が明らかに認められ、しかもその他の臓器・組織に対する明らかな有害作用はみられなかった。

このように、軟骨など局所での過剰発現系のみでなく、血中 CNP の骨軟骨に対する作用発現を認めたことから、CNP 全身投与などの血中濃度上昇を介して、骨 CNP/GC-B 系を標的としたトランスレショナルリサーチへの応用が示唆され、さらに解析を進めている。

今回の成績から、ナトリウム利尿ペプチドおよび関連薬剤の臨床応用により、今後新たな腎疾患治療薬、骨軟骨疾患治療薬としての臨床的意義が期待できると考えられ、これらについて基礎、臨床両面からのより詳細な検討が注目される。

参考文献

- 1) Nakao K, Itoh H, Saito Y, et al. The natriuretic peptide family. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5:4-11, 1996.
- 2) Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 323: 757-758, 1990.
- 3) Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet* 335: 801-802, 1990.
- 4) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 87: 1402-1412, 1991.
- 5) Ogawa Y, Itoh H, Tamura N, et al. Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. *J Clin Invest* 93: 1911-1921, 1994.
- 6) Nakagawa M, Tanaka I, Mukoyama M, et al. Monoclonal antibody against brain natriuretic peptide and characterization of brain natriuretic peptide-transgenic mice. *J Hypertens* 19: 475-483, 2001.
- 7) Kasahara M, Mukoyama M, Sugawara A, et al. Ameliorated glomerular injury in mice overexpressing brain natriuretic peptide with renal ablation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1691-1701, 2000.
- 8) Suganami T, Mukoyama M, Sugawara A, et al. Overexpression of brain natriuretic peptide in mice ameliorates immune-mediated renal injury. *J Am Soc Nephrol* 12: 2652-2663, 2001.
- 9) Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, et al. Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 4016-4021, 2001.
- 10) Suda M, Ogawa Y, Tanaka K, et al. Skeletal overgrowth in transgenic mice that overexpress brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 2337-2342, 1998.
- 11) Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, et al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. *Nat Med* 10: 80-86, 2004.
- 12) Makino H, Mukoyama M, Mori K, et al. Transgenic overexpression of brain natriuretic peptide prevents

- diabetic nephropathy in mice. *Diabetologia* 16: in press, 2006.
- 13) Yokoi H, Mukoyama M, Nagae T, et al. Reduction in connective tissue growth factor by antisense treatment ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 15: 1430-1440, 2004.
- 14) Candido R, Burrell LM, Jandeleit-Dahm KA, et al. Vasoactive peptides and the kidney. In: Brenner BM (ed) *The Kidney*. 7th Ed., WB Saunders, Philadelphia, pp663-726, 2004.
- 15) Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 27:47-72, 2006.
- 16) Ortola FV, Ballermann BJ, Anderson S, et al. Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats: potential mediator of hyperfiltration. *J Clin Invest* 80: 670-674, 1987.
- 17) Canaan-Kuhl S, Ostendorf T, Zander K, et al. C-type natriuretic peptide inhibits mesangial cell proliferation and matrix accumulation in vivo. *Kidney Int* 53: 1143-1151, 1998.
- 18) Surendran K, Simon TC. CNP gene expression is activated by Wnt signaling and correlates with Wnt4 expression during renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F653-F662, 2003.

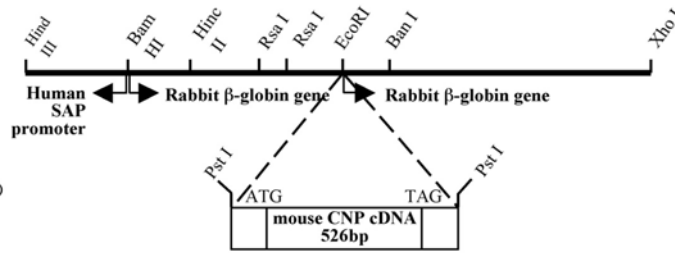


図1. CNP-Tgマウスのコンストラクト。

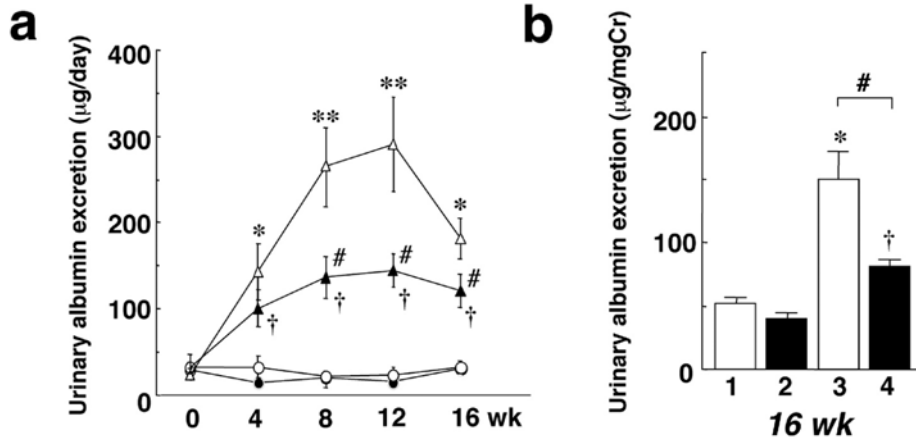


図2. a. 対照non-Tg(○), 対照BNP-Tg(●), 糖尿病non-Tg(△), および糖尿病BNP-Tg(▲)マウスの尿中アルブミン排泄。b. 対照non-Tg (1, n=5), 対照BNP-Tg (2, n=8), 糖尿病non-Tg (3, n=10), および糖尿病BNP-Tg (4, n=10)マウスの尿中アルブミン/Cr比。* $P<0.05$, ** $P<0.02$ vs. 対照non-Tg; † $P<0.05$ vs. 対照BNP-Tg; # $P<0.05$ vs. 糖尿病non-Tgマウス。

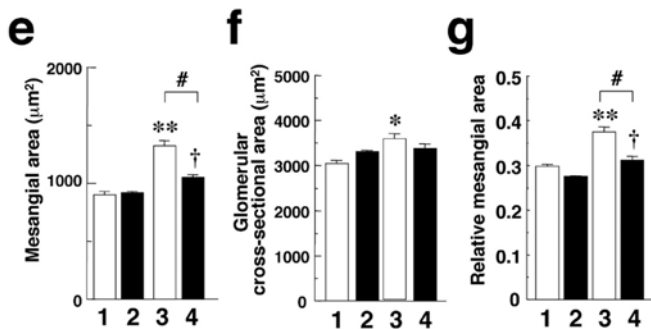
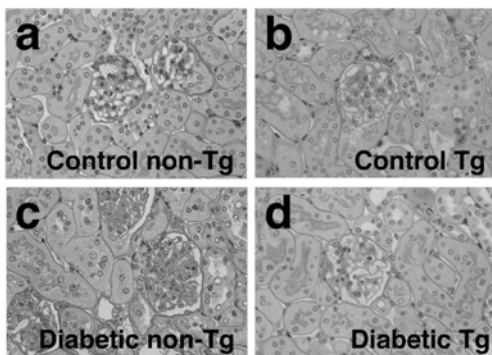


図3. 16週後の腎組織像(a-d)および糸球体計測値(e-g)。対照non-Tg (1, n=5), BNP-Tg (2, n=8), 糖尿病non-Tg (3, n=10), および糖尿病BNP-Tg (4, n=10)マウス。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. 対照non-Tg; † $P<0.05$ vs. 対照BNP-Tg; # $P<0.01$ vs. 糖尿病non-Tgマウス。

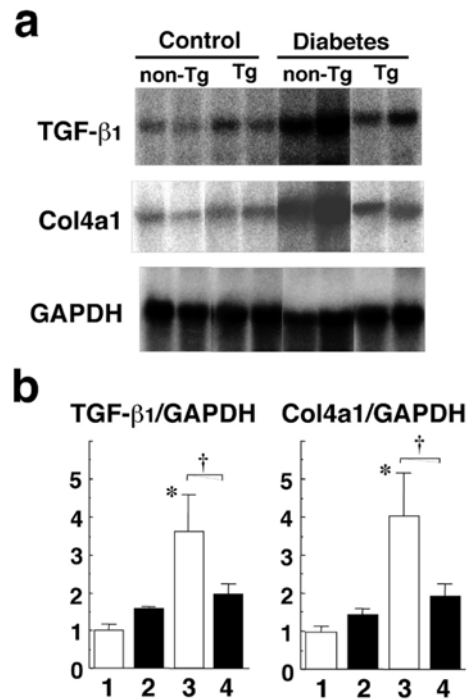


図4. 16週後の腎内TGF-β1, Col4A1のNorthern blot(a)およびその定量的解析(b)。対照non-Tg (1), BNP-Tg (2), 糖尿病non-Tg (3)およびBNP-Tg (4)マウス。* $P<0.05$ vs. 対照non-Tg; † $P<0.05$; n=7。

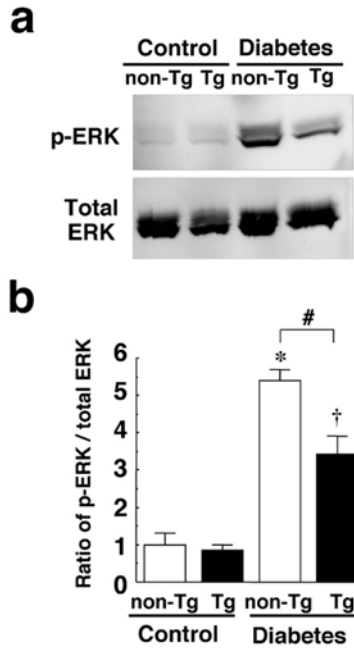


図5. 16週後の腎組織内ERK, リン酸化ERKのWestern blot(a)およびその定量的解析(b)。

表1. BNP-Tgマウスの16週後の腎機能データ

	control		diabetes	
	non-Tg	Tg	non-Tg	Tg
Serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	8.8 \pm 0.9	9.7 \pm 1.8	18.6 \pm 1.8 ^b	12.4 \pm 0.9 ^c
Blood urea nitrogen (mmol/l)	11.4 \pm 0.9	11.2 \pm 0.9	16.8 \pm 1.4 ^a	14.6 \pm 1.6
Creatinine clearance (ml/min)	0.56 \pm 0.11	0.57 \pm 0.10	0.30 \pm 0.05 ^a	0.54 \pm 0.06 ^c

n=5-10; ^aP<0.05, ^bP<0.02 vs. control non-Tg; ^cP<0.05 vs. diabetic non-Tg.

表2. CNP-Tgマウスの血圧

	Wild-type	CNP-Tg
Systolic BP (mmHg)	114 \pm 3	119 \pm 2
Diastolic BP (mmHg)	73 \pm 2	78 \pm 3

(n=6)

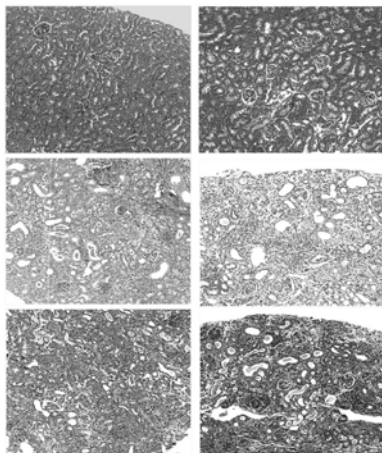


図6. (上から) Control, non-Tg UUO, CNP-Tg UUOの腎組織像。(左)3日後, (右)14日後。

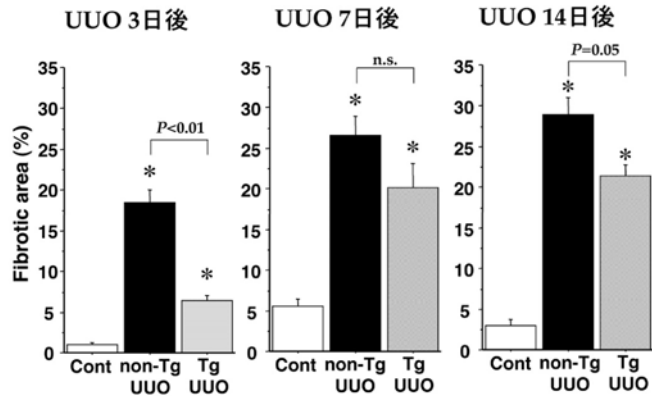


図7. 図6の定量的解析。*P<0.05 vs. Cont; n=5-9.

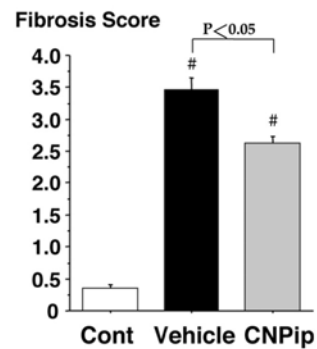
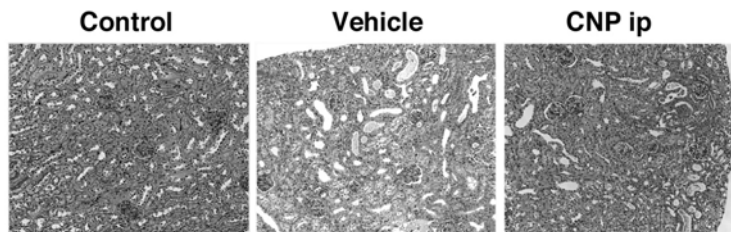


図8. UUOモデルにおけるCNPおよびvehicleの腹腔内持続投与7日後の腎組織像およびその半定量的解析。*P<0.05 vs. Cont; n=5。

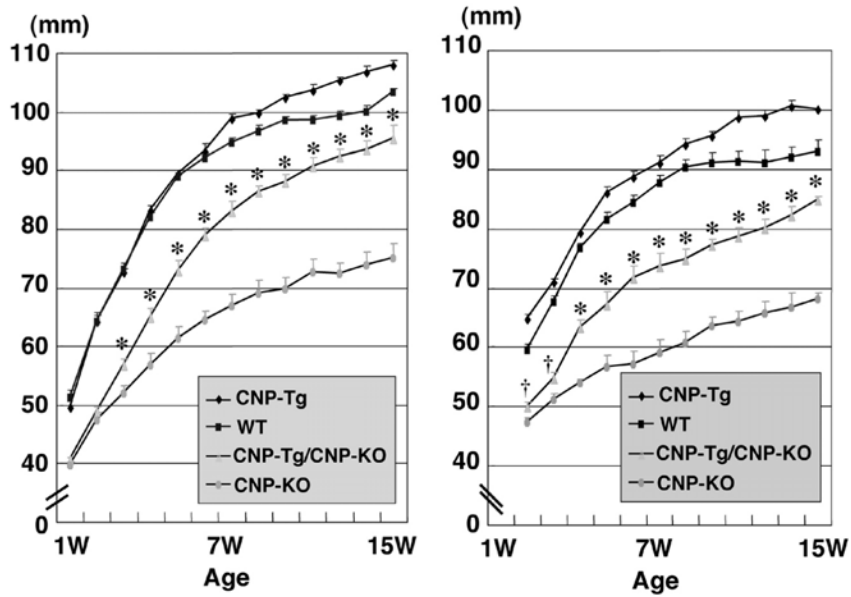


図9. Wild type, CNP-Tg, CNP-KOおよびCNP-Tg/CNP-KOマウスの雄(左)および雌(右)における吻髯長からみた成長曲線。* $P < 0.01$, † $P < 0.05$ vs. CNP-KOマウス。

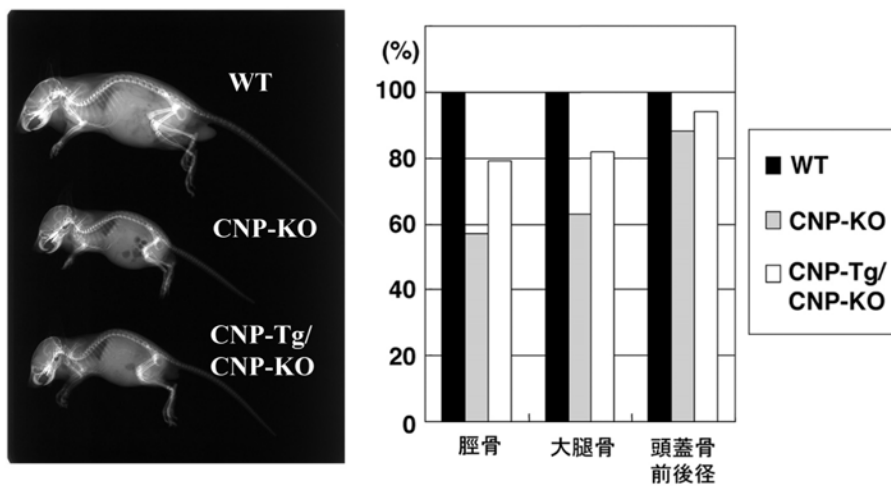


図10. 3週齢雄における軟X線画像(左)と骨計測値(右)。

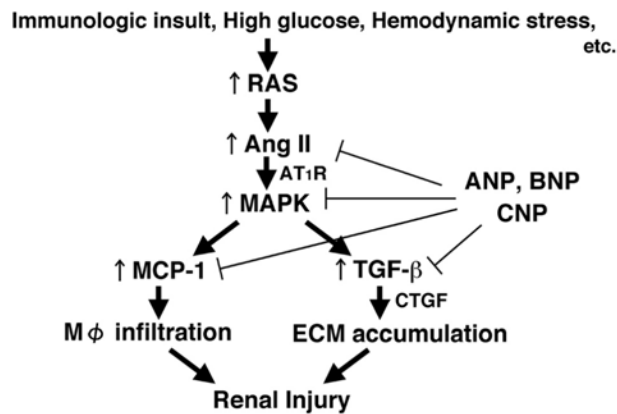


図11. 腎障害進展機序とナトリウム利尿ペプチドファミリーの腎保護作用。

0538

Role of Natriuretic Peptides in Renal and Bone Homeostasis and Its Application to Translational Research

Masashi Mukoyama, Akihiro Yasoda, Hideki Yokoi, and Tetsuro Yoshioka
Department of Medicine and Clinical Science
Kyoto University Graduate School of Medicine

Summary

Natriuretic peptides are a family of structurally related hormones/paracrine factors that regulate blood pressure, body fluid homeostasis, cardiorenal function, vascular growth, and bone growth. We already reported that cardiac secretion of brain natriuretic peptide (BNP), a potent natriuretic and vasorelaxing peptide, is markedly increased in heart failure, hypertension and renal failure. We recently generated transgenic mice that overproduce BNP in the liver to the circulation (BNP-Tg mice), which showed low blood pressure. Although tissue-protective role of natriuretic peptides has been suggested in cardiac and vascular remodeling, effects on renal pathophysiology are still unclarified. Therefore we investigated the effects of chronic excess of BNP and CNP on renal injury using various nephropathy models in mice.

We first examined the effect on glomerular injury and proteinuria in streptozotocin-induced diabetic nephropathy model. We found that glomerular hypertrophy and mesangial expansion as well as progressive albuminuria were significantly ameliorated in BNP-Tg mice. Lower serum creatinine levels, less renal expression of transforming growth factor- β (TGF- β) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and less renal activation of ERK/MAP kinase were also observed in diabetic BNP-Tg mice. Next we examined the effect of CNP on renal interstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction (UUO) model. CNP-Tg mice that were established using the BNP-Tg mice strategy, revealed less fibrosis after UUO with significant inhibition in macrophage infiltration compared with control non-Tg mice. Furthermore, continuous i.p. administration of CNP after ureteral obstruction ameliorated renal fibrotic process in control mice, suggesting a therapeutic potential.

We have already demonstrated that overexpression of CNP in chondrocytes rescues bone phenotypes in a mouse model of achondroplasia. CNP-Tg mice with excess plasma levels of CNP prepared above, also reveal augmented long bone growth. Furthermore, crosses between CNP-Tg mice with CNP-deficient mice rescued the bone phenotype of CNP-knockouts.

These results indicate that the chronic excess of circulating BNP and CNP in mice ameliorates histological and functional alterations in various nephropathy models. Furthermore, excess plasma CNP can activate the receptor in the bone tissue. These data will open up the possibility of translational research that the infusion of the ligands or augmentation of the endogenous natriuretic peptide system should be therapeutically useful in various renal and bone diseases.