

助成番号 0739

ナトリウム利尿ペプチド系の生活習慣病関連腎および骨疾患における 病態生理的意義とその探索的臨床応用

向山 政志¹, 八十田 明宏¹, 吉岡 徹朗¹, 澤井 一智²¹京都大学医学研究科内分泌代謝内科, ²国立循環器病センター研究所

概要 糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症に代表されるメタボリック症候群関連腎疾患や、骨粗鬆症などの骨代謝疾患は、重要な生活習慣病合併症として、近年の有病率の増加とともにその対策が急がれている。これらの疾患の病態に、循環調節ホルモンなど液性因子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、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、高度腎摘腎不全や腎炎、糖尿病性腎症モデルにおいて、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、CNPの糖尿病性腎症および腎間質傷害における意義を明らかにするために、血中分泌型CNP過剰発現(SAP-CNP-Tg)マウスを用いて streptozotocin 糖尿病モデル、腎間質線維化モデルを作製し、腎障害進展に及ぼすCNPの慢性作用とその機序について検討した。その結果、CNP-Tgマウスにおいて糖尿病慢性期の蛋白尿と腎組織像の悪化の抑制、線維化モデルにおける間質傷害進行の抑制が明らかに認められた。その機序として、腎組織内におけるMCP-1やTGF- β 発現の抑制、特に線維化モデルでは強力なマクロファージ浸潤の抑制を認めた。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。

SAP-CNP-Tgマウスは有意の吻腎長の増加がみられた。また、低身長を示す軟骨形成不全症モデルマウス(Achマウス)とSAP-CNP-Tgマウスをかけ合わせることで、明らかな骨伸長作用を認めた。さらに、CNPの静脈内持続投与により、野生型マウスの骨伸長を促進するとともに、Achマウスにおける骨形成異常を明らかに抑制した。

このように、CNPの全身投与などを用いた血中濃度上昇や、この系のアゴニスト開発により、今後新たな腎疾患治療薬、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。

1. 研究目的

糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症に代表されるメタボリック症候群関連腎疾患や、骨粗鬆症などの骨代謝疾患は、重要な生活習慣病合併症として、近年の有病率の増加とともにその対策が急がれている。このうち腎疾患については、しばしば慢性腎臓病(CKD)という広い概念

で捉えられ、共通経路としての腎間質線維化を経て末期腎不全へと進行するとともに、主要な心血管系疾患発症のリスクとして注目され、その克服に向けての活動が進められている。近年、これらの疾患の発症および進展において、心臓・血管由来や脂肪組織由来の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、一定の病期を過ぎたものではその進行をくい止める治療法に乏しく、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⁾。一方、CNP は脳、血管内皮やマクロファージで産生され、別の受容体 (GC-B) に作用する。これらは共通に、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^(2,3)、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) を確立した^(4,5)。そして、このモデルを用いて、高度腎摘腎不全モデル、増殖性腎炎モデル、および糖尿病性腎症モデルを作製し、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⁽⁶⁻⁸⁾。今回の研究では、さらに

CNP/GC-B 系の腎疾患における意義を明らかにするため、CNP-Tg マウスを確立し、それを用いて糖尿病モデル、腎間質線維化モデルを作製して、腎症進展に及ぼす CNP 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さ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、そのトランスレショナルリサーチへの応用を目指すことを目的として、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 CNP-Tg マウスを用いた糖尿病性腎症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 (SAP-CNP-Tg) を作製した (図 1)。

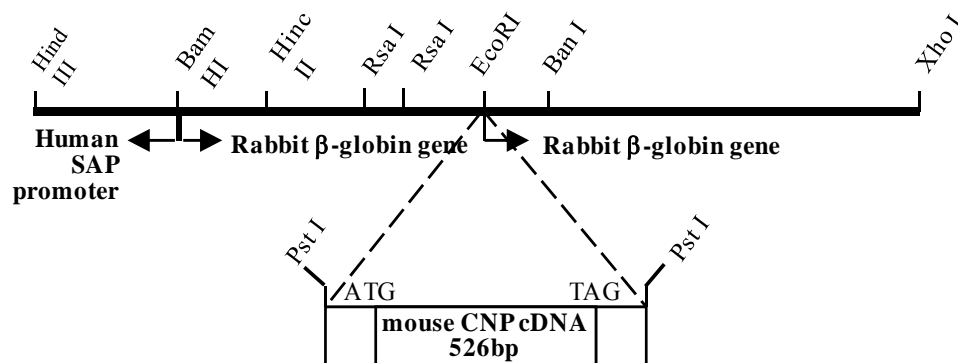


図 1. SAP-CNP-Tg マウスのコンストラクト

10 週齢の雄性 SAP-CNP-Tg マウスに対して、streptozotocin (STZ; Sigma, 70 mg/kg BW を5日間連日腹腔内注射)を用いて糖尿病性腎症モデルを作製した⁽⁸⁾。16 週後に尿中アルブミン排泄、腎組織像、および TGF- β 1 と monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の遺伝子発現の変化を Northern blot 解析にて検討した⁽⁸⁾。腎組織像は PAS 染色標本におけるメサンギウム領域と糸球体面積を Zeiss KS400 で計測し解析した。

2.2 CNP-Tg マウスを用いた間質線維化モデルにおける検討

16 週齢の雄性 SAP-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⁽¹²⁾、3 日後、7 日後、14 日後に腎組織像を解析した。MCP-1 と α -SMA の免疫染色を施行し⁽⁷⁾、さらに MCP-1 と TGF- β 1 の遺伝子発現の変化を検討した。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⁽¹²⁾。マクロファージの染色はラット抗 F4/80 IgG (Serotec) を用いた⁽⁷⁾。

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 週齢の雄性 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 μ g/hr (3.3 μ g/kg/min に相当) または等量の 5% ブドウ糖液 (vehicle) を腹腔内投与した⁽¹³⁾。7 日後に腎組織とマクロファージ浸潤、および遺伝子発現、ERK 活性を比較検討した。また、疾患成立後の治療的意義を検討するため、CNP を3日目より5日間投与する群も作製した。

2.4 CNP の骨に対する作用に関する検討

血中に分泌、あるいは外来性に投与された CNP の骨代謝・骨形成に及ぼす作用を検討するため、SAP-CNP-Tg マウスの吻髻長を計測し、対照と比較するとともに、短軀を呈する軟骨形成不全症モデルマウス (FGFR3-Tg^{Ach}; Ach マウス)⁽¹¹⁾ とかけ合わせ、その効果を検討した。

さらに、3 週齢の野生型マウスに対して、内頸静脈に留置したカニューレを通して CNP (0.1 - 5 μ g/kg/min) を4週間持続投与し、骨形成に及ぼす作用を検討した。さらに Ach マウスに対しても同様の検討を行った。組織学的検討では SOFG 染色標本における成長板軟骨組織長を比較検討した⁽¹¹⁾。

3. 研究結果

3.1 CNP-Tg マウスを用いた糖尿病性腎症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。SAP-CNP-Tg マウスの血圧は野生型と同程度であった (WT, $114 \pm 3/73 \pm 2$ mmHg; CNP-Tg, $119 \pm 2/78 \pm 3$ mmHg, $n=6$)。

STZ を用いて糖尿病発症後、血糖値は 500~600 mg/dl に維持され、non-Tg、CNP-Tg マウスとも差異は認めなかった。16 週後、血中クレアチニン、BUN には差異を認めず、尿中アルブミン排泄は CNP-Tg マウスで約 70% に抑制された (図2)。さらに、腎組織像の解析では CNP-Tg マウスでメサンギウム基質増加の有意の改善を認めた (図3)。腎組織内での MCP-1、TGF- β 1 発現も、CNP-Tg マウスで有意に抑制された (図4)。

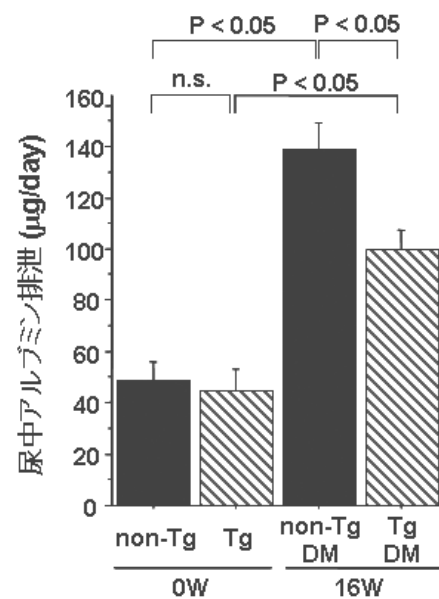


図2. 対照および CNP-Tg マウスの尿中アルブミン排泄。糖尿病誘発後16週での比較。n = 8, n.s.: not significant.

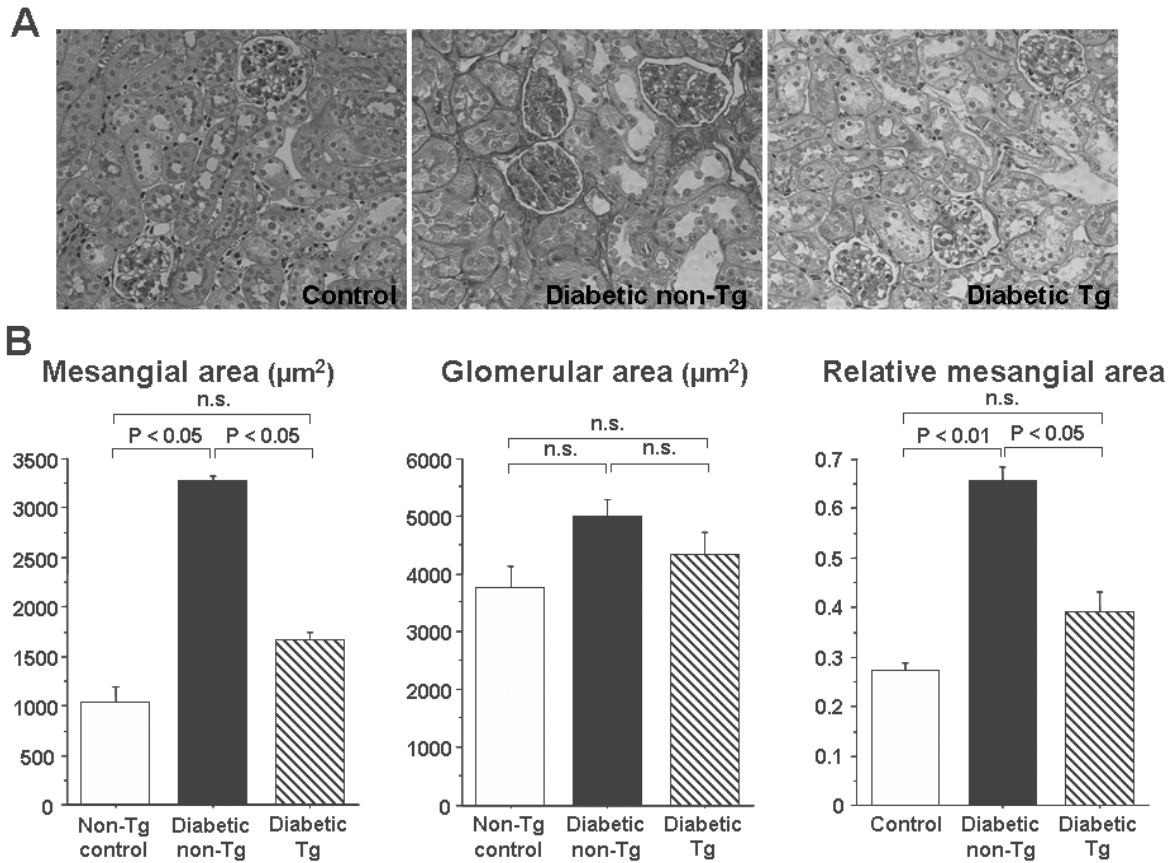


図3. A, 対照 non-Tg、糖尿病 non-Tg、および糖尿病 CNP-Tg マウスの腎組織像。16 週での比較。B, それらの群のメサンギウム領域、糸球体面積およびその比率の画像解析。n = 6。

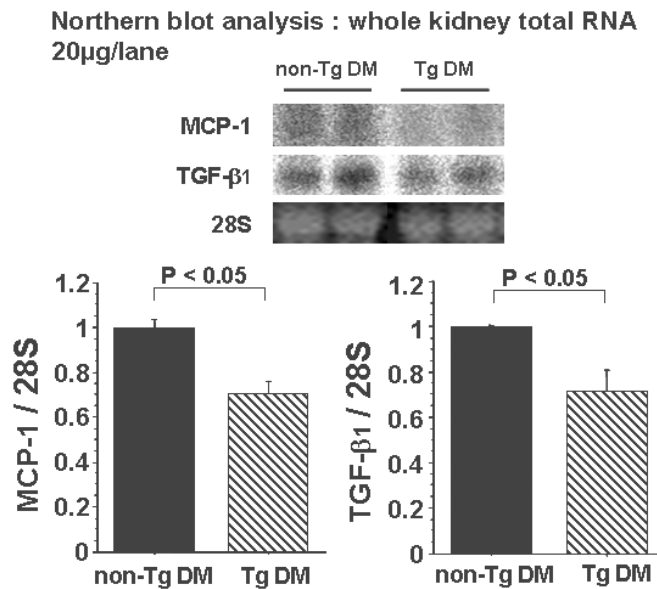


図4. 糖尿病誘発 16 週後の non-Tg、および CNP-Tg マウスにおける腎組織内 MCP-1、TGF-b1 発現 Northern blot 解析の比較。n = 6。

3. 2 CNP-Tg マウスを用いた間質線維化モデルにおける検討

SAP-CNP-Tg 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 5)。同様に腎組織 MCP-1、TGF- β 1 遺伝子発現(図 6)、さらに間質へのマクロファージ浸潤(図 7)も、CNP-Tg マウスにおいて著しく抑制された。MCP-1、 α -SMA の間質での蛋白発現も減弱する傾向を認めた。

る傾向を認めた。

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 7 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)。UUO 作製 3 日目からの投与群でもそれにほぼ近い改善がみられた(図 8)。この際、間質へのマクロファージ浸潤の明らかな抑制を認め(図 9)、線維化関連遺伝子発現の抑制とともに(図 10)、腎組織 ERK 活性も抑制された。

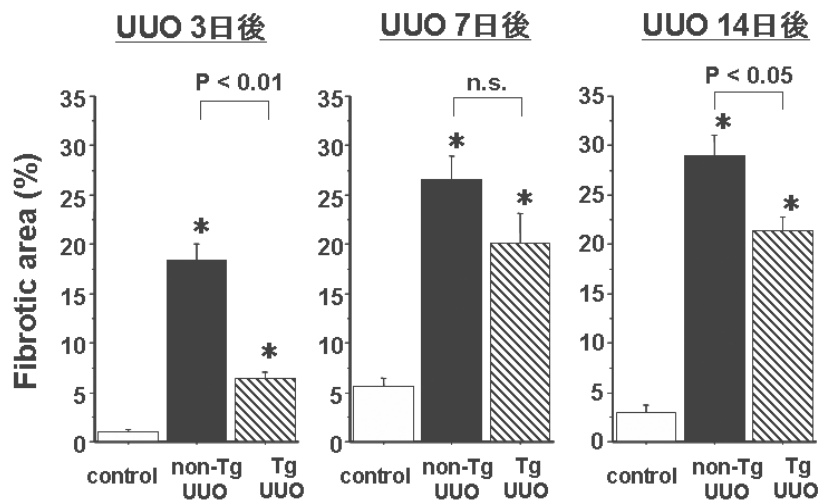


図 5. UUO 施行 3 日後、7 日後、14 日後の腎間質線維化領域の比較。Masson's trichrome 染色による解析。* $P < 0.01$ vs. control non-Tg; n = 5-9。

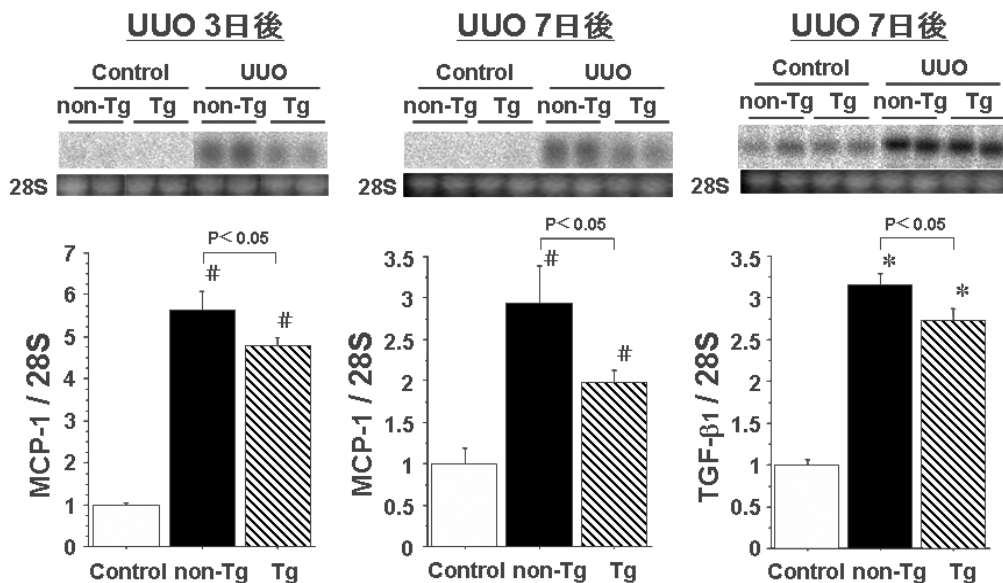
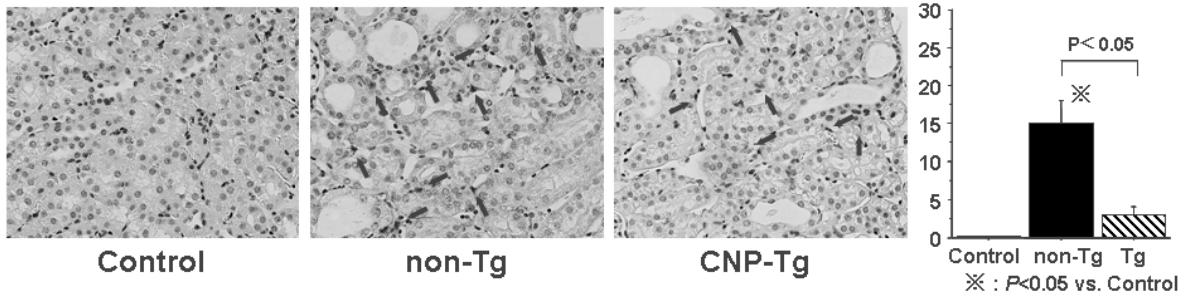


図 6. UUO 施行 3 日後、7 日後の対照 non-Tg、UUO non-Tg、および UUO CNP-Tg マウスにおける腎組織 MCP-1、GF- β 1 発現の比較。# $P < 0.05$, * $P < 0.01$ vs. control non-Tg; n = 5-9。

UUO 3日後



UUO 7日後

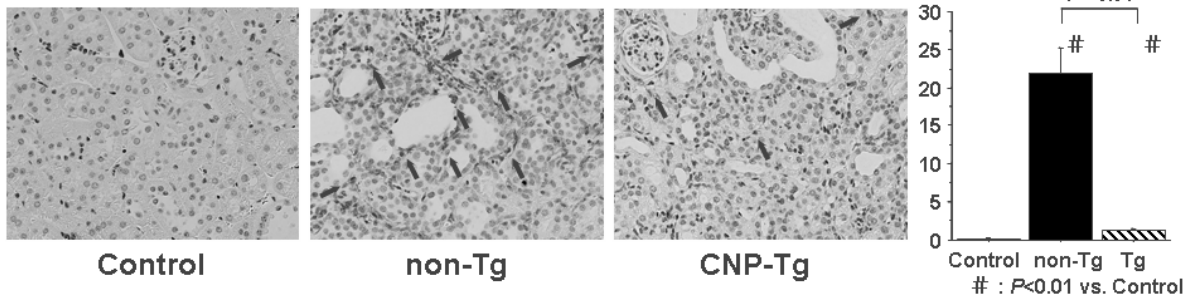


図7. UUO 施行3日後、7日後の対照 non-Tg, UUO non-Tg、および UUO CNP-Tg マウスにおける腎間質マクロファージ浸潤(矢印)。F4/80 陽性細胞数での比較。n = 5-9。

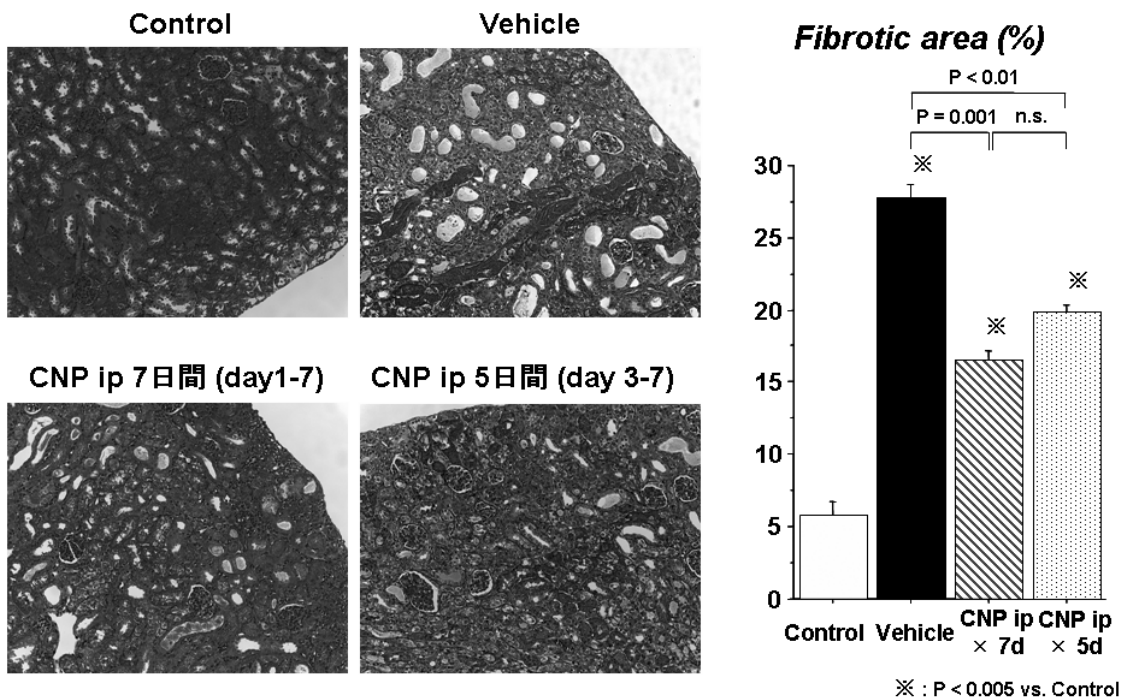


図8. UUO モデルにおける CNP および vehicle の腹腔内持続投与群 7 日後、および 3 日目より 5 日間投与群の腎組織像、およびその半定量的解析。n=5。

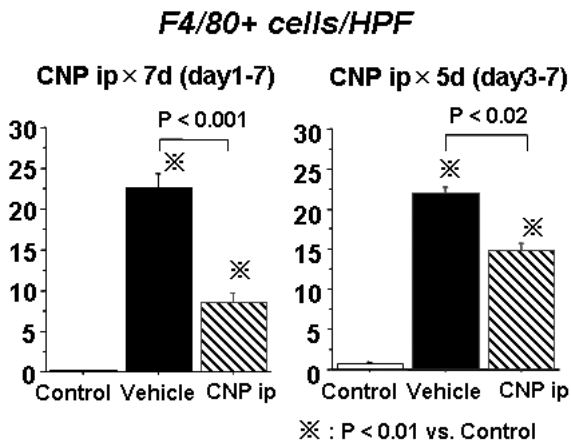


図 9. CNP 7 日間投与および 5 日間投与群における UUO 施行 7 日後の腎間質マクロファージ浸潤の比較。n = 5。

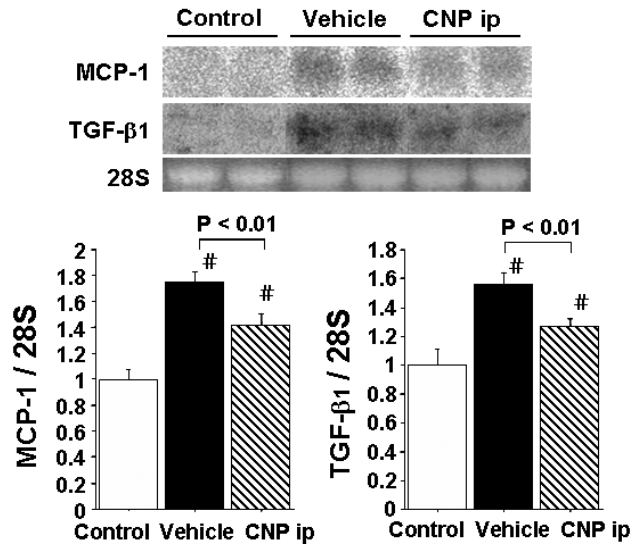


図 10. CNP 7 日間投与群における UUO 施行 7 日後の腎組織内 MCP-1 と TGF-β1 発現の Northern blot およびその定量的解析。#P < 0.01 vs. control; n = 5。

3. 4 CNP の骨に対する作用に関する検討

SAP-CNP-Tg マウスの吻髯長は野生型マウスに比して有意に伸長を認め、Ach マウスとのかけ合わせにて明らかに低身長を改善した(図 11)。さらに、CNP 持続静脈内投与により、野生型において明らかな骨伸長および椎骨成長板軟骨組織長の延長がみられた(図 12)。この作用は Ach マウスにおいてより顕著であった(図 12D)。

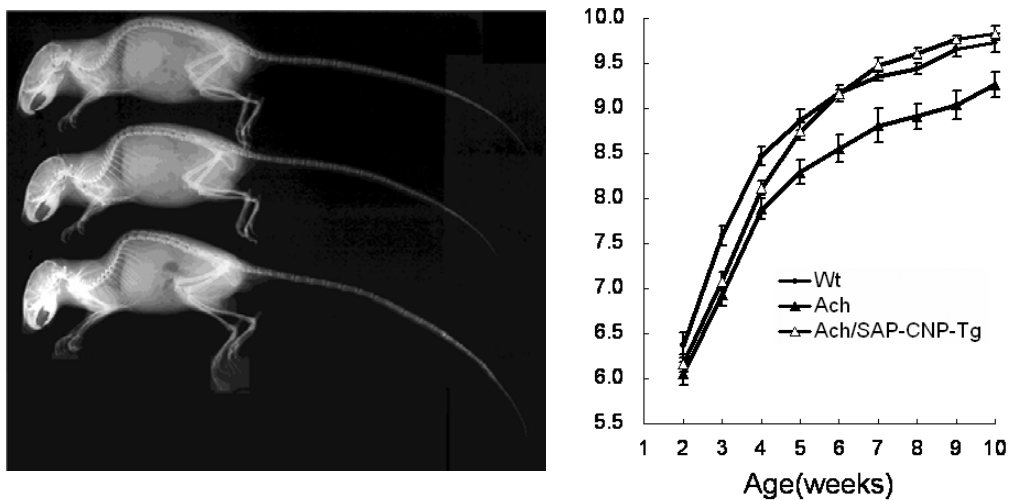


図 11. (上より)10 週齢雄 WT、Ach および Ach × SAP-CNP-Tg マウスにおける軟 X 線画像(左)と吻髯長の比較(右)。n = 4。

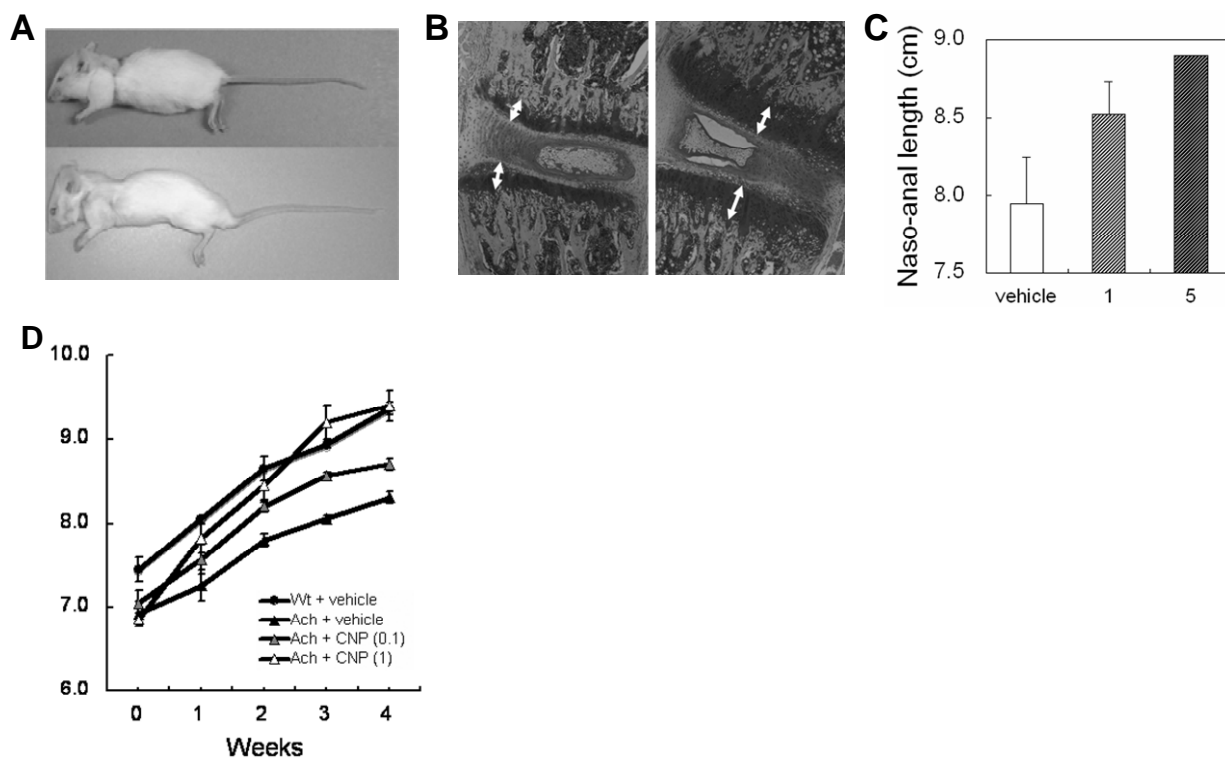


図 12. WT vehicle および CNP 5mg/kg/min 静脈内投与後(生後 3W より 4W 間)の外観(A)、椎骨成長板軟骨長(B, 白矢印)、1 及び 5 mg/kg/min 投与での吻臀長(C)の比較。D, WT、Ach への vehicle、CNP 4W 間投与の吻臀長比較。n = 4。

4. 考 察

近年、糖尿病性腎症や腎硬化症、慢性腎炎などによる軽度から中等度の腎障害は、CKDという概念で捉えられ、強力な心血管系疾患発症の独立したリスクとなること、その発症・進展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、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、増殖性腎炎、および糖尿病性腎症モデルにおいて、BNP が明らかな腎保護作用を発揮することを示してきた⁽⁶⁻⁸⁾。その機序として、全身的な血圧降下作用よりも、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を提唱した。すなわち、この際 ERK、TGF- β や MCP-1 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 は脳や骨、血管内皮、マクロファージ、腎尿

細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⁽¹⁶⁾、UUO で尿細管上皮における CNP の発現亢進を認めたとの報告から⁽¹⁷⁾、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 の過剰が糖尿病性腎症モデル、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。腎線維化抑制作用は CNP の腹腔内持続投与でも再現され、今後アゴニストの開発を含めて治療薬としての応用が期待されるとともに、糖尿病性腎症においても同様の作用を発揮するかが注目される。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、今回の検討からは特に MCP-1 とマクロファージ浸潤抑制の作用が強いと考えられ(図 13)、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 SAP-CNP-Tg マウス

でもその作用が明らかに認められた。しかも、静脈内持続投与にても明らかな効果を認めた。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ーショナルリサーチへの応用が示唆される。この作用が adult においても認められるのか、そしてより一般的な

疾患である骨粗鬆症や骨軟化症、骨折モデルにおける作用はどうかを含め、さらに解析を進めている。

今回の成績から、CNP 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。

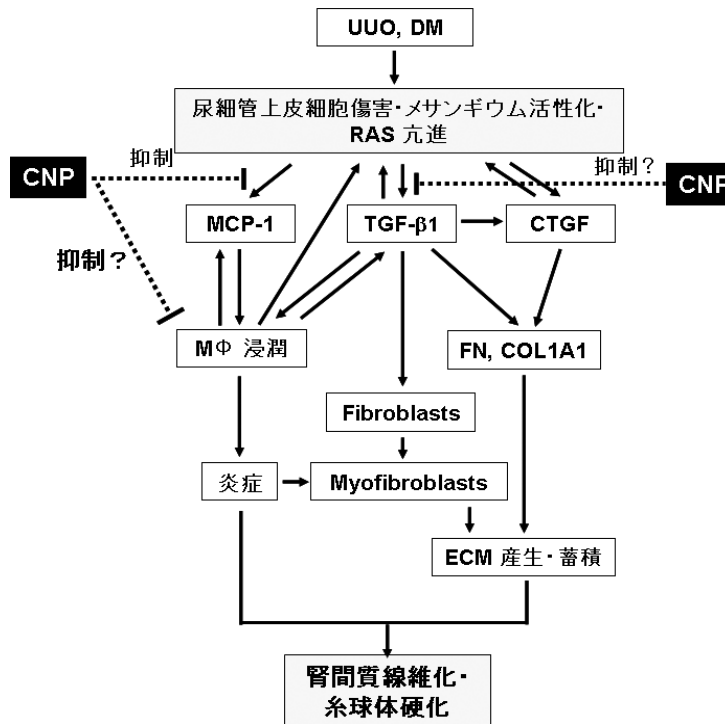


図 13. UUO, DM の腎障害と CNP の腎保護作用

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, 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Makino H, Mukoyama M, Mori K, *et al.* Transgenic overexpression of brain natriuretic peptide prevents the progression of diabetic nephropathy in mice. *Diabetologia* **49**:2514-2524, 2006.
- 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) 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.
- 13) Park K, Itoh H, Yamahara K, *et al.* Therapeutic potential of atrial natriuretic peptide administration on peripheral arterial diseases. *Endocrinology* **149**:483-491, 2008.
- 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) Cnaan-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.
- 17) 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.

No. 0739

Role of Natriuretic Peptide System in Metabolic Syndrome-Related Renal Disease and Bone Homeostasis and Its Application to Translational Research

Masashi Mukoyama, Akihiro Yasoda, Tetsuro Yoshioka, and Kazutomo Sawai

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 already generated transgenic mice that overproduce BNP in the liver to the circulation (BNP-Tg mice), and demonstrated that the chronic excess of BNP exerts renal protective activities in various nephropathy models, including subtotal nephrectomy, proliferative glomerulonephritis, and diabetic nephropathy. Although a tissue-protective role of CNP, another natriuretic peptide, has been suggested in cardiac and vascular remodeling, effects on renal pathophysiology are still unclarified. Therefore we investigated the effects of CNP on renal injury using nephropathy models in mice.

We first established CNP-transgenic mice (SAP-CNP-Tg mice) with excess of circulating CNP, and examined the effect of CNP on glomerular injury and proteinuria in streptozotocin-induced diabetic nephropathy model. We found that mesangial expansion and progressive albuminuria were significantly ameliorated in CNP-Tg mice. Less renal expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and transforming growth factor- β (TGF- β) was also observed in diabetic CNP-Tg mice. Next we examined the effect of CNP on renal interstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction (UUO) model. CNP-Tg mice revealed less fibrosis after UUO with significant inhibition in macrophage infiltration and MCP-1 expression compared with control non-Tg mice. Furthermore, continuous i.p. administration of CNP after ureteral ligation 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. SAP-CNP-Tg mice with excess plasma levels of CNP also reveal augmented long bone growth. Crosses between CNP-Tg mice with achondroplasia model mice (Ach mice) rescued the bone phenotype of Ach mice. Furthermore, continuous i.v. infusion of CNP in young control as well as Ach mice resulted in significant bone growth.

These results indicate that the chronic excess of circulating CNP in mice exerts renoprotective actions in various nephropathy models. Furthermore, excess of CNP in plasma 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, especially CNP system, should be therapeutically useful in various renal and bone diseases.