

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研究名	マウス遺伝学を用いた腎線維化および腎性貧血抵抗性遺伝子の探索
所属機関	北里大学獣医学部実験動物学研究室
氏名	佐々木 宣哉
<p>本国において、腎不全は病死の原因第5位であり、その予備軍であるCKDは、成人の8人に1人が罹患している国民病であるが、未だ根治療法は開発されていない。透析患者数は約33万人にのぼり、年間1万人ずつ増加している。透析患者1人あたりの年間医療費は約500万円であり医療費は年1.6兆円を超える。これらは日本に限らず先進国共通の問題であり各国の医療財政を圧迫している。蛋白尿は尿細管間質障害を徐々に進行させ、最終的にCKDを経て腎不全に至る。したがって、自己免疫疾患、糖尿病、薬物毒性、遺伝など多様な要因(原疾患)を有するCKDの治療において、尿細管間質障害の進行を止める治療が効果的であり、人工透析への移行を防止することができる。本研究では、(1)腎症抵抗性系統B6と感受性系統FVBの戻し交配家系を用いて、腎障害を量的形質とした全ゲノム関連解析を行い、第10染色体に腎症修飾遺伝子座が存在することを発見した。この遺伝子座には既知の腎症関連遺伝子は存在しなかったため、新規の修飾遺伝子の存在が示唆された。(2)次に、次世代シーケンサーによるRNA-seq解析を行い、mRNAの発現量や配列の解析を行ったところ、第10染色体原因遺伝子座にあるNSAS遺伝子の高発現を確認した。(3)マウス尿細管培養細胞にて、血清添加による傷害刺激により、傷害マーカーNGALの上昇と共にNSASの発現が亢進した。(4)CKDモデルマウス(Tensin2欠損腎症)、アドリアマイシン腎症マウス、抗ネフリン抗体傷害性腎症マウス、虚血再灌流誘発性腎不全(急性腎症モデル)マウスを用い、免疫染色を行ったところ、近位尿細管にてNSASの発現が有意に亢進していた。すなわち、原疾患を問わず、腎障害によってNSASの発現が誘導されていた。また、NSAS KOマウスにTensin2欠損腎症、抗ネフリン抗体傷害性腎症、虚血再灌流誘発性腎不全を導入すると、KOマウス群において尿細管間質障害が著しく軽症化した。本実験より、NSASが尿細管間質障害増悪因子であることが明らかとなった。NSAS KOマウスは、1年の観察期間の間、組織学的解析および行動、繁殖等の成績が正常であったため、NSAS阻害/抑制薬は毒性の懸念は低いと考えられた。(5)代表的なCKDであるヒトIgA腎症患者、ヒト巣状分節性糸球体硬化症患者、ヒト尿細管間質性腎炎患者の免疫染色を行ったところ、NSASの発現が有意に亢進していた。すなわち種を超えて、様々なタイプのCKDにおいてNSAS発現が亢進することが明らかとなった。本研究により同定された新規腎症関連分子NSASはヒトおよびマウスの尿細管上皮細胞において、原疾患を問わず様々な腎障害で発現が上昇することが明らかとなった。また、NSASを遺伝的に欠損させると、腎障害において尿細管の障害および腎間質線維化が有意に低下し、腎障害の進行が抑制された。以上よりNSASは腎症のバイオマーカーであると共に、腎症の悪性化に寄与していることが明らかとなった。今後、NSASが関与するシグナル経路を解明することにより、CKDの共通病態である腎間質線維化の機序の解明、予防・新規治療薬の開発、新規バイオマーカーの開発に役立つことが期待される。</p>	