

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	尿細管障害の病態解明と画期的な新規治療薬の開発
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。先行研究では、(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、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。すわなち、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CKDモデル、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。本研究では、NSAS阻害薬候補を選抜し、尿細管障害や間質線維化、腎性貧血に対する治療薬候補物質を選抜するための細胞株を樹立することを目的とした。CRISPR/Cas9法により、分泌型ルシフェラーゼ遺伝子を尿細管上皮細胞株の当該標的遺伝子のプロモーター下流に挿入し、NSAS関連遺伝子の発現を非侵襲的にモニターできるレポーター細胞株を作出した。本細胞株にアルブミンを添加することによって、発光が上昇することを確認した。今後、外部各研究機関が所有する数万種類の化合物ライブラリーを用いることにより、NSAS機能阻害効果を有するヒット化合物を選抜する予定である。</p>	