

腎臓病基礎研究の進展と課題

Progress and problem of kidney disease basic research

佐藤 稔

Minoru SATOH

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学（准教授）

◆ KEY WORDS

- ◆次世代シーケンサー
- ◆遺伝子改変動物
- ◆生体イメージング
- ◆Nrf2活性化薬
- ◆分子標的薬

◆ SUMMARY

腎疾患の基礎研究を取り巻く現況を概説する。腎疾患の新たな病態の解析に繋がる、次世代シーケンサー、質量分析計、遺伝子改変動物、生体イメージングの腎疾患研究への応用などの技術革新が進む一方で、腎疾患治療薬の開発は遅れていた。しかし、現在、腎疾患に抵抗可能な新規治療薬が開発中であることから、本薬についても解説したい。最後に、今後の基礎研究分野の課題をあげ、解決のための方策を探る。

◆ 著者プロフィール

- ◆私の専門分野
 - ・慢性腎臓病（CKD）
 - ・高血圧性腎障害
 - ・加齢腎
 - ・糖尿病性腎症

I はじめに

以前の腎疾患基礎研究は、免疫染色を中心とした組織の形態学的な研究が主流であった。これに分子生物学的手法を取り入れ、腎疾患の基盤病態の解明は進んできた。現在では、腎臓病の基礎研究分野は次々と新規の分析手法が取り入れられ、研究の細分化が進んでいる。研究の対象も、ネフロン部位別機能解析から、細胞小器官機能解析へと進み、基盤病態解析は一定の進歩が見られる。しかしながら、腎疾患分野では、基礎研究での成果がなかなか臨床応用されず、基礎と臨床を繋ぐ架け橋研究（トランスレーショナルリサーチ）の重要性が増してきている。本稿では、近年、目覚ましい進歩を遂げている研究手法の進展につき概説するとともに、腎疾患領域の新規治療薬開発の進展につき概説する。

II 研究手法の進展

1. 次世代シーケンサーを用いた研究

次世代シーケンサーの登場により、短時間で大量の配列情報を解析することが可能となった。次世代シーケンサーは様々な研究分野に影響を与えており、疾患遺伝子研究には該当遺伝子のエクソーム解析（エクソン領域のみを濃縮して解析することにより、効率的にエクソン上の変異を検出する手法）が主流になりつつある。腎臓病研究でも遺伝性希少疾患を中心にエクソーム解析が行われ、原因遺伝子の特定に用いられている。これ以外にも、次世代シーケンサーによる大量かつ高速の塩基配列決定は幅広い基礎研究に応用されている。

(1) エピジェネティクス研究

エピジェネティクスとは、染色体のDNA塩基配列変化によらない修飾的变化によって生じる、安定的に継承される表現型のことである¹⁾。DNAのCpG部位でのメチル化、ヒストン修飾、クロマチン立体構造変化、non-coding RNAなどがかわる。次世