新潟大学 腎研究センター・教授　河内　裕

ネフローゼ症候群の診断、病態鑑別のための新規マーカー

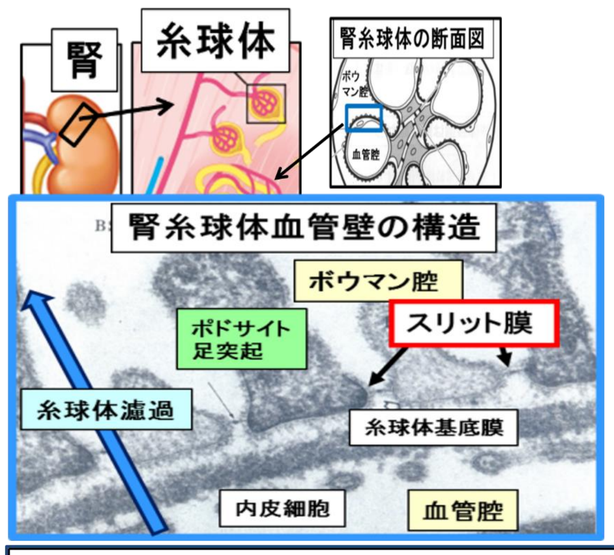
【キーワード】

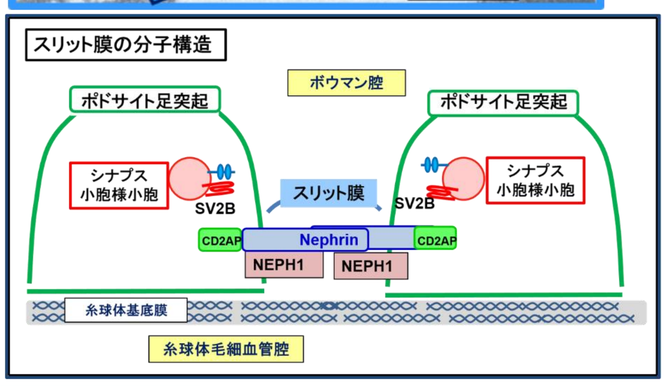
蛋白尿	ネフローゼ症候群	ポドサイト	スリット膜	シナプス分子

■概要

腎糸球体上皮細胞（ポドサイト）の細胞間接着装置であるスリット膜が蛋白尿発症を防ぐ主要バリアであることを世界に先駆けて証明し、スリット膜の分子構造、蛋白尿発症メカニズムの解明に向けた研究を進めてきた。シナプス小胞並びに前シナプス細胞膜関連分子群がスリット膜に発現しており、病態発症時尿中に漏出し、その分子機能の低下がネフローゼ症候群の発症に関与していることを明らかにした。これらの分子群の腎組織、尿中での発現定量は、ネフローゼ症候群の病態、予後鑑別に有効であることを示した。また、これら分子群は新規治療法開発の標的となると想定される。

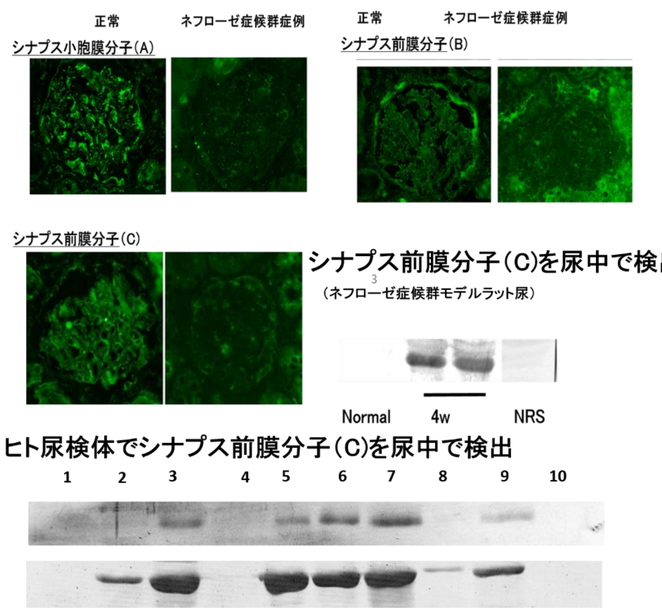
■詳細/トピック





◈慢性腎不全により人工透析療法を受けている方は34万人を超え、その予備軍である慢性腎臓病患者数は成人人口の13%、約1330万人と推定されている。
・蛋白尿は腎疾患の増悪因子であるだけでなく、蛋白尿陽性者は、脳卒中、心血管疾患の発症率が3倍以上と報告されている。重篤な蛋白尿を呈する疾患である**ネフローゼ症候群の早期診断、予後不良群の鑑別、有効な新規治療法の開発**は急務である。
●腎糸球体上皮細胞（**ポドサイト**）の**細胞間接着装置**である**スリット膜**は血清蛋白の漏出を防ぐ最終バリアとして機能しており、スリット膜のバリア機能の低下により発症することを明らかにしてきた。●ポドサイトは終末分化細胞であること、特徴的な突起を有することなど、神経細胞と共通する特徴を有している。その細胞間接着装置であるスリット膜とシナプスには、多くの共通する分子機構があることを明かにしてきた。私たちは、動物モデル、培養系を用いた基礎研究で、各種シナプス関連分子がポドサイトに発現しており、スリット膜の機能維持に重要な役割を果たしていることを明らかにした。●今回特定したシナプス小胞膜分子（分子A）、シナプス前膜分子(分子B)、(分子C) はポドサイト傷害時、発現が著明に低下しており、病態発症に関与していることを示した。●分子Cは、予後不良なネフローゼ症候群モデルの尿中に早期から検出されること、尿蛋白軽度陽性のヒト尿検体の一部で検出されることを見出した　**（左の図参照）。**
◈今回提示した分子A、B、Cは、新規蛋白尿治療法開発の標的として有用であると考える。シナプス関連分子は高度の蛋白尿を呈する疾患であるネフローゼ症候群の病勢、分子Cは、ポドサイト傷害を早期に検知するマーカーとして有用であること、蛋白尿の病態鑑別、成因の探索に有用なマーカーとなることを示した。

シナプス関連分子A, B, Cはネフローゼ症候群症例で発現が低下している



競合研究に対する優位性・独自性
●蛋白尿発症に直接関与する分子を標的とした新規治療薬の開発である。既に同定されているシナプス関連分子に修飾作用を持つ薬剤、化合物が蛋白尿に対して効果があることが想定される。
●スリット膜機能分子である分子Cは傷害の初期から尿中で検出されるためスリット膜障害の鋭敏なマーカーとして利用できる。

■応用を期待する分野

診断試薬開発会社、製薬会社（創薬：　腎臓病領域、神経疾患領域）

本技術の問い合わせ先　　新潟大学　地域創生推進機構
TEL：025-262-7554　FAX：025-262-7513　E-mail：onestop@adm.niigata-u.ac.jp

Niigata University Kidney Research Center
Hiroshi Kawachi, Professor

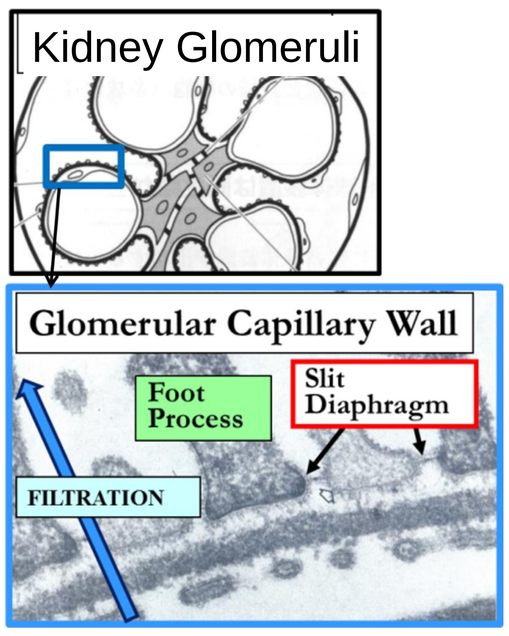
Novel Markers for Differential Diagnosis of Nephrotic Syndrome

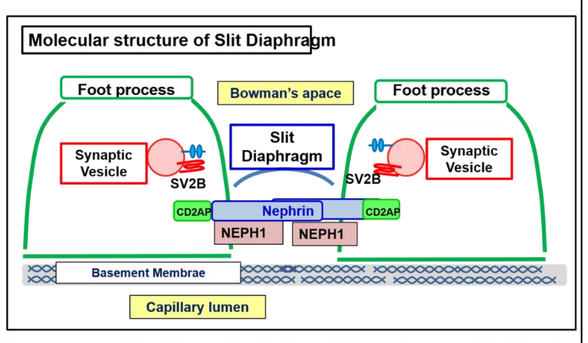
Proteinuria	Nephrotic Syndrome	Podocyte	Slit Diaphragm	Synapse

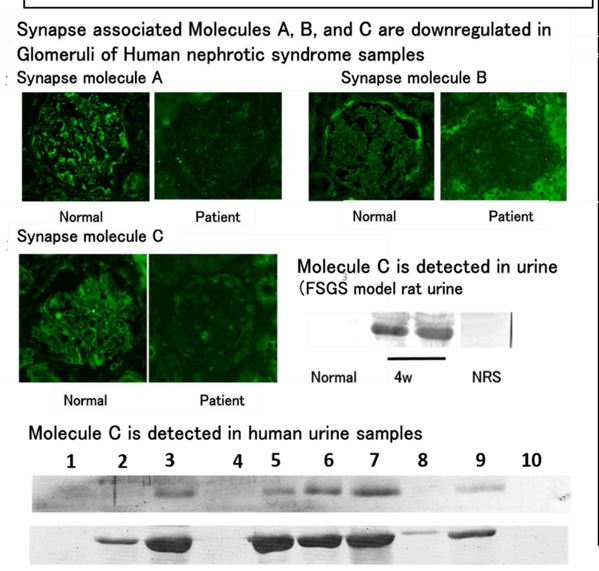
■Summary

Establishments of a novel therapy for proteinuria and a novel diagnostic method for nephrotic syndrome are keenly awaited. Slit diaphragm, a cell-cell junction of glomerular epithelial cells, functions as a final barrier to prevent the leak of plasma protein into urine. We found that several synaptic vesicle-associated molecules and presynaptic membrane proteins are expressed at slit diaphragm, and that some of the molecules are downregulated and excreted into urine in proteinuric states. Evaluation of the expression of these molecules in glomeruli and in urine will be helpful for differential diagnosis of nephrotic syndrome. It is also assumed that these molecules could be targets of a novel therapy of proteinuria.

■Subject Details/Topic







- **The number of the patients with chronic kidney disease (CKD) is estimated to be more than 13 Millions in Japan. Proteinuria enhances the progression of kidney diseases. The recent epidemiological study showed that the CKD patients with proteinuria have about 3 times higher risk of cardiovascular diseases and cerebral vascular diseases. Establishment of a novel therapy for proteinuria, and novel diagnostic tool for nephrotic syndrome are very necessary.**
- **Slit Diaphragm bridging neighboring foot processes of kidney glomerular epithelial cell (Podocyte) is a highly differentiated cell-cell junction, since neighboring foot processes derived from different cell bodies. Our group has reported the slit diaphragm functions as a final barrier to prevent the leak of plasma protein into urine. It is now accepted that dysfunction of the slit diaphragm causes proteinuria in several types of glomerular diseases.**
- **Our group has reported that some functional molecules in synapse, a cell-cell junction of neural cells, are expressed in podocyte and that the downregulation of these molecules causes proteinuria.**
- **Here, we showed that synaptic vesicle molecule (A), presynaptic membrane molecules (B, C) are downregulation in proteinuric state and the downregulation of these molecules causes proteinuria. We also showed that presynaptic membrane molecules (C) is excreted into urine from early phase of nephrotic models.**
- **Evaluation of presynaptic membrane molecules (C) in urine could be useful diagnostic tool of nephritic syndrome. The molecules A, B and C could be targets of a novel therapy of proteinuria.**

■We hope to collaborate with…

Pharmaceutical Companies to develop new drug and a novel diagnostic tool for nephritic syndrome.

Contact us: Niigata University, Institute for Social Innovation and Cooperation
TEL：025-262-7554 FAX：025-262-7513 E-mail：onestop@adm.niigata-u.ac.jp