

日本腎臓学会 第7回令和5年度 CSA (Clinical Scientist Award) 受賞

「慢性腎臓病の重症化予防を目指した尿中ポドサイトマーカの臨床応用」

大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

学内講師 福田顕弘

この度、日本腎臓学会の第7回令和5年度 CSA (Clinical Scientist Award) を受賞いたしました。受賞内容について報告させていただきます。

私は、2002年に宮崎医科大学医学部を卒業後、2005年に大学院に入学しました。モデル動物を使った糸球体上皮細胞 (podocyte) の蛋白発現に関する基礎的研究 (*Nephrology* 2010) が一段落した後、2008年より米国ミシガン大学腎臓内科 (Prof. Roger Wiggins) へ3年間留学し、異なる二つの Tg ラットモデルを使用して podocyte 脱落が糸球体疾患を進行させる podocyte depletion 仮説を証明しました。1つ目はヒトのジフテリアトキシン (DT) 受容体を podocyte のみに発現させたモデルで、DT 投与により 30%以上の podocyte に脱落が起これば、最終的に末期腎不全に至るということを明らかにしました (*Kidney Int* 2012)。2つ目は podocyte のみ mTOR pathway 下流の 4-EBP1 のリン酸化が起こらないモデルを作成し (糸球体は肥大するが、podocyte は肥大できない：生活習慣病関連腎症に即したモデル)、糸球体肥大と podocyte 肥大のミスマッチが糸球体障害の進展に寄与することを明らかにしました (*J Am Soc Nephrol* 2012)。帰国後は、より臨床に即した二つのモデル、抗 GBM 抗体型腎炎ラットモデル (*Nephrol Dial Transplant* 2017) と肥満糖尿病ラットモデル (*Sci Rep* 2019) で同仮説を補強しました。

これらの基礎研究を元に尿沈渣中の podocyte 由来 mRNA が糸球体疾患の活動性や病勢の評価に有用であると考え、動物モデルで検証後 (*Nephrol Dial Transplant* 2012)、尿沈渣中 podocyte mRNA マーカの意義を IgA 腎症 (*Nephrol Dial Transplant* 2015)、抗 GBM 抗体型腎炎 (*Nephrol Dial Transplant* 2017)、ANCA 関連糸球体腎炎 (*Clin Exp Nephrol* 2020) の臨床症例で検証しました。

2017年4月に大分大学に異動後は、糖尿病性腎症や肥満関連腎症などの生活習慣病に関連した腎臓病に焦点を当て基礎および臨床研究を進めています。肥満糖尿病ラットモデルの結果を基に、糖尿病性腎症症例において尿沈渣中 podocyte mRNA が早期診断及び予後予測マーカーとなることを示しました (*Sci Rep* 2020)。また、尿沈渣中 podocyte mRNA は、podocyte 脱落を示唆する管外増殖性病変で、尿上清中 podocyte 蛋白量は、微絨毛様構造物の排出が多い疾患 (膜性腎症) で高値を示し、尿沈渣と尿上清で異なることを示しました (*Kidney360* 2022)。

今後は大規模臨床研究などを行い、新規治療薬の効果判定を含めた尿中ポドサイトマーカの臨床応用と慢性腎臓病の重症化予防を目指しています。

大学院時代を含めて今までの私の研究を長年指導して下さった宮崎大学腎臓内科の藤元先生と佐藤先生、私の研究の礎を築いて下さったミシガン大学腎臓内科の Roger

Wiggins 先生、大分大学異動後も研究の継続と発展にご指導いただいている柴田先生、皆様に感謝申し上げます。ありがとうございました。

## HIRO'S EYE



まず、福田先生、CSA 受賞おめでとうございます。  
当講座腎臓内科学内講師の福田顕弘先生が日本腎臓学会の  
CSA (Clinical Scientist Award)を受賞しました。福田先生は、  
本学の中塚医学賞も受賞しており、腎臓内科のメインの学会の賞も  
受賞することにより腎臓内科医としてのみならず、臨床研究者としても大きな評価をされたことを意味しています。CSA は、本邦の腎臓学におけるヒトを対象とした臨床研究のリーダーたりうる中堅研究者を顕彰することを目的に新たに設けられた賞です。

福田先生は、留学中に podocyte 脱落が糸球体疾患を進行させるという podocyte depletion 仮説を遺伝子改変ラットを用いて証明し、帰国後も研究を継続し別のモデル動物を用いて同仮説の補強を行なってきました。この事象を基盤とし尿沈渣中の podocyte 由来 mRNA が疾患活動性や治療反応性を示すバイオマーカーとして有用であるという仮説のもと、IgA 腎症、抗 GBM 抗体型腎炎、ANCA 関連糸球体腎炎の臨床症例で検証し報告しました。さらに尿沈渣中 podocyte mRNA は podocyte 脱落を示唆する管外増殖性病変で、尿上清中 podocyte 蛋白量は、微絨毛様構造物の排出が多い疾患（膜性腎症）で高値を示し、尿沈渣と尿上清で異なる情報を得ることができることを報告しています。腎生検は腎臓病患者さん全員に行うことは困難であり、尿を用いた早期疾患マーカーの意義を見いだしたことは今後行っていく大規模臨床研究の強力なツールとなりえます。

福田先生が行ってきた研究のスタイルは、モデル動物を用いて得られた知見を実際にヒトの患者さんの臨床検体で検証し、さらに大規模臨床研究にそれを導入していくというものであり、臨床医が行う研究の模範となる形だと思います。現在、当講座の腎臓内科、内分泌糖尿病内科は大分県や大分県医師会とも連携して糖尿病性腎症重症化予防に取り組んでおり、福田先生がさらにこの研究を発展させて大分県の透析導入者を減少させる取り組みに活かしてもらいたいと大いに期待しております。

(柴田洋孝)