

2025年度東京慈恵会医科大学大学間共同プロジェクト研究費成果概要

代表者氏名 岡林 佑典
部署名 腎臓・高血圧内科

1. 共同研究テーマ名

Multiplex imaging を用いた spatial proteomics による IgA 腎症の分子病態解明と治療ターゲットの探索

2. 共同研究の連携先機関名

東京理科大学 研究推進機構生命医科学研究所

3. 研究成果の概要

当初の計画では IgA 腎症を対象とする予定であったが、より急速な腎機能悪化を来し予後不良となる ANCA 関連腎炎へと対象疾患を変更して共同研究を実施した。

本研究では、空間トランスクリプトミクス (Visium, Xenium) および申請者らが独自に開発した新規の空間プロテオミクス技術「PathoPlex」を統合的に用い、ANCA 関連腎症の治療抵抗性に関与する分子病態の解明を行った。解析の結果、治療に不応な患者群 (Non-responder: NR 群) の糸球体において、特異的に I 型インターフェロン (IFN-I) シグナルが亢進していることを見出した。この糸球体の IFN-I シグネチャスコアは、血清クレアチニンや糸球体硬化率などの従来の臨床病理学的所見とは相関しない独立した指標であった。さらに、シングルセルレベルでの解析 (Xenium) から、IFN-I シグネチャ高値の糸球体ではポドサイト数が減少しており、NPHS2 や PODXL といったポドサイト関連分子の mRNA 発現が低下していることが判明した。これらの知見をタンパク質レベルで実証するため、東京理科大学・波江野洋准教授の研究室の協力を得て、多重免疫染色画像を用いたピクセルベースの空間プロテオミクス解析を実施した。その結果、NR 群の糸球体において、MX1 等の IFN-I 関連タンパク質やポドサイト障害に関連する特異的なタンパク質共発現クラスタの空間的な同定に成功し、共同研究としての大きな成果を得た。

4. 今後の展望、成果発表の計画について

今後の展望として、今回同定された糸球体 IFN-I シグネチャは、診断時において ANCA 関連腎症の治療抵抗性を予測し、患者の層別化を行うための新規バイオマーカーとなる可能性がある。今後は、本研究で得られた知見と各種データベース (CTD, KEGG, STRING 等) の網羅的解析を組み合わせ、IFN-I シグナルを標的とした新規治療薬の抽出や、in vivo・in vitro 実験基盤へのさらなる展開を目指す。成果発表については、すでに 2026 年 1 月 19 日の内科グランドカンファレンスにおいて「ANCA 関連腎症における糸球体 I 型 IFN シグネチャと治療抵抗性の関連」として本研究の主要な成果を報告済みである。今後は、本研究成果の論文化に向けた執筆を進めるとともに、米国腎臓学会 (ASN) や来年度の ISN World Congress of Nephrology (WCN) などの国際学会において本テーマでの発表を目指す。引き続き波江野研究室とも連携しながら、国際的な場での発信と学術的発展に努める。