

研究紹介

ネフローゼ症候群における 新規治療標的としての THBS4機能解析

鈴木 優也^{1), 2)}、大塚 忠司¹⁾、磯崎 俊輔¹⁾、
高橋 祐亮¹⁾、悴田 亮平¹⁾、山本 卓¹⁾

1) 新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科

2) 佐渡総合病院 腎臓内科

はじめに

ネフローゼ疾患は糸球体の濾過機構の破綻により多量の蛋白尿が生じ、腎機能低下や低アルブミン血症による浮腫など、患者の QOL を著しく損なう病態を引き起こす。臨床的には免疫抑制剤で一定の改善を認めることもあるが、再燃に伴う治療抵抗性や、腎機能廃絶に至る症例も少なくない。また、現行治療法の副作用による不利益も問題となっており、病態メカニズムの解明を踏まえた新たな治療戦略の構築が強く求められている。

ネフローゼ症候群モデルマウスによる検討

我々の研究グループではネフローゼモデルマウス (NEP25マウス) を用いた解析を行った。マウス腎臓組織の RNA シーケンス解析を行ったところ、腎機能障害が検出されない初期段階でも尿細管細胞において *Foxm1* をはじめとする細胞増殖関連遺伝子の発現が誘導されることを明らかにした¹⁾。その後シーケンスデータを再解析した結果、トロンボスポンジンファミリーの一つである

Thbs4 の発現がネフローゼ誘導後に約20倍増加していることを見出した (図1)。

さらに、誘導後3日目の非常に早期の段階では、糸球体濾過障害による尿中アルブミン漏出は認められないにもかかわらず、Westernblot にて尿中への THBS4 の排泄が確認された。THBS4 は細胞外マトリックスに分泌される可溶性因子であり、これは THBS4 が糸球体内で早期に産生されることを示唆する所見である。実際に単離した糸球体では、障害腎の糸球体で *Thbs4* mRNA の発現上昇が確認された (図2)。

さらに *In situ* hybridization (ISH) により、糸球体内皮細胞における *Thbs4* mRNA の局在を特定した。

興味深いことに、他のトロンボスポンジンファミリーである *Thbs1*、*Thbs2*、*Thbs3* などは発現の増加を認めず、*Thbs4* 特異的な誘導が示唆された。トロンボスポンジンファミリーが腎線維化を促進する悪性因子として報告される一方で²⁾、

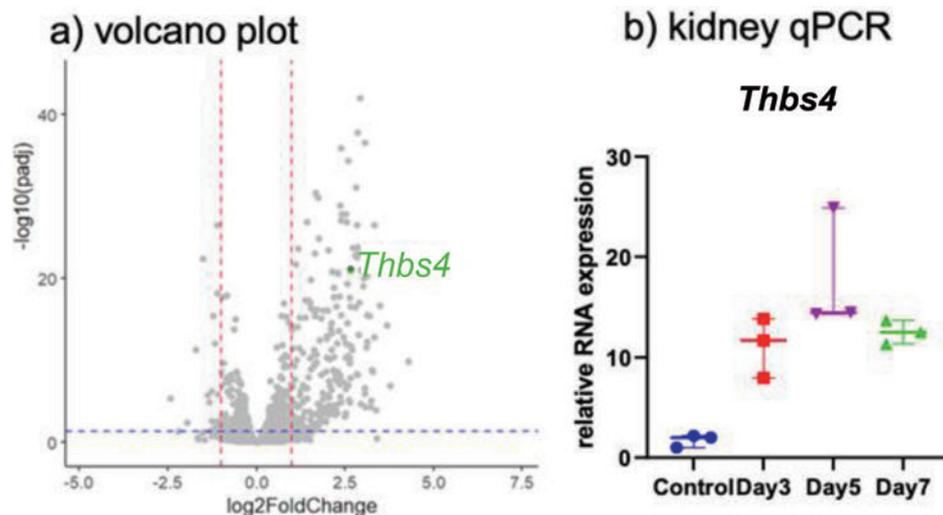
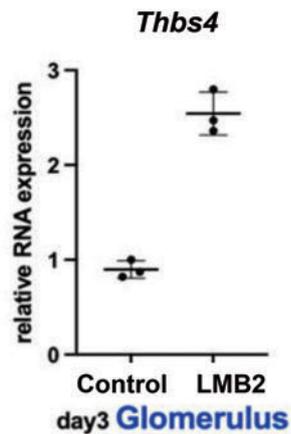
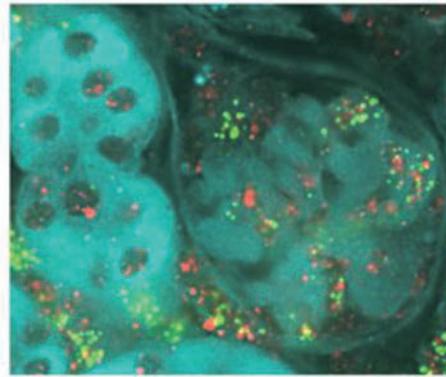


図1 ネフローゼモデルマウスでの *Thbs4* の発現

a) Glomerulus qPCR

b) *In situ* hybridization

Mouse *Thbs4* (red)
Mouse *Tek* (green) : endothelial marker

LMB2 : NEP25マウスにおいてポドサイトを傷害しネフローゼ症候群を引き起こす免疫毒素

図2 障害早期での糸球体での発現状況

THBS4は血管保護作用や組織修復を促す因子として他の臓器での報告があり³⁾、インフォマテイクス解析でもインテグリンシグナル経路やTGF- β 活性化調節による糸球体修復作用が示唆された。また予備的にヒトのネフローゼ症候群患者の腎生検検体を用いて *THBS4* mRNA の発現を検討したところ、糸球体内の発現上昇を確認し (図3)、種を超えて保存された生理的応答である可能性を示した。

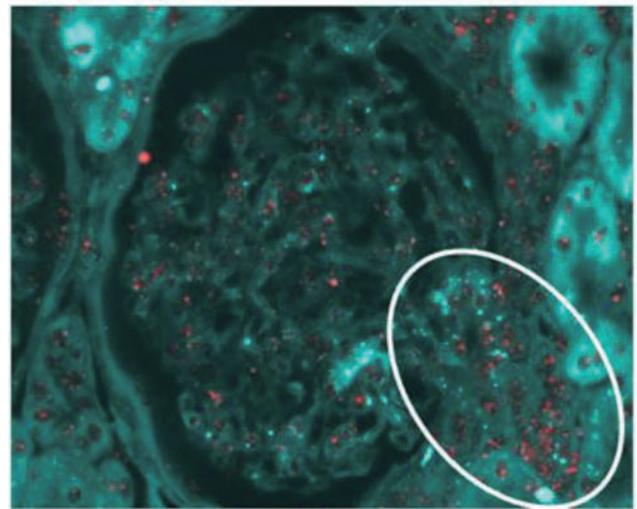
今後の展望

以上の予備研究結果を踏まえ、糸球体障害の極めて早期から産生される THBS4の機能を明らかにすることを研究目的とした。

腎糸球体疾患における THBS4の関与は国内外で十分に研究されておらず、その病態上の役割は未解明である。心血管系など他臓器では THBS4が血管新生を促進し血管内皮を保護するとともに、過剰な線維化を抑制する役割が明らかにされており、これらの知見は糸球体障害との接点として注目される。そのためヒト臨床検体における THBS4発現の定量化と解析を通じて、THBS4が新規治療標的または糸球体障害の早期診断マーカーとなりうる可能性を探求し、最終的にシーズ導出につなげるトランスレーショナルリサーチ展開を行っていく。

謝辞

本研究に対しまして、令和7年度新潟県医師会



Human *THBS4* (red)

図3 FSGS 糸球体病変での発現

学術研究助成金を賜りました。ここに厚く御礼を申し上げます。

文献

- 1) Suzuki Y, Kaseda R, Nakagawa Y, et al : Nephrotic syndrome induces the upregulation of cell proliferation-related genes in tubular cells in mice. *Clin Exp Nephrol* 2025 ; 29 : 393-404.
- 2) Ponticelli C, Anders HJ : Thrombospondin immune regulation and the kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 ; 32 : 1084-1089.
- 3) Stenina-Adognravi O, Plow EF : Thrombospondin-4 in tissue remodeling. *Matrix Biol*. 2019 ; 75-76 : 300-313.