

GS05-6 遺伝性腎炎アルポート症候群の早期病態および原因タンパク質標的による創薬に向けた基礎研究

○大町 紘平^{1,2}, Mary Ann SUICO^{1,2}, 首藤 剛^{1,2}, 甲斐 広文^{1,2}

¹熊本大院薬, ²熊本大 HIGO Program

遺伝性腎炎 Alport 症候群 (AS) は、腎糸球体基底膜 (GBM) 構成因子 *COL4A3/4/5* の変異により発症し、末期腎不全へと移行する重篤な疾患である。現在の治療法は、対照療法が中心であり、根治療法は存在しない。また、近年、原因不明の家族性腎炎患者の 10-38% に *COL4A3/4/5* 変異を認めることが報告され、潜在的な AS 患者はこれまでの統計数以上に多いことが想定される。従って、*COL4A3/4/5* タンパク質そのものの挙動を理解し、その関連分子を明らかにすること、または、AS 患者が腎障害へ移行する前段階での病態初期の変動分子を理解することなどにより、AS 治療の新規標的分子を探索することが大切である。本研究では、AS モデルマウスを用いて、腎障害発症前に変動する病態因子の網羅的な探索をプロテオミクス法により実施した。その結果、腎炎発症前の腎糸球体において各種オルガネラタンパク質発現変動が認められ、その中でもミトコンドリア異常が認められた。また、*COL4A3/4/5* タンパク質に着目し、その細胞内挙動と制御因子の探索を試みところ、野生型および各種変異 *COL4A5* の安定性に違いはないこと、分解は post-ER で行われていることを明らかにした。また、分泌促進因子として GRP94, 抑制因子として BiP, PDI を同定した。さらに、HSP47 が分解を促進し、その効果は BiP により抑制されることを明らかにした。本研究の成果は、原因タンパク質異常が引き起こす初期病変を標的とした、より根本治療に近づく治療法の確立につながることを期待される。