

2021年度日本臨床薬理学会海外研修員報告： 研修完了報告書

永 田 総一郎

研 修 先：Yale University, Internal Medicine, Section of Nephrology, New Haven, CT, US

指 導 者：Professor Shuta Ishibe

研修内容：APOL1 腎症の病態解明

研修期間：2021年9月～2023年8月

現 所 属：Yale University (CT, US)

1. はじめに

私は2021年9月からYale大学腎臓内科Ishibe labにて研修を開始しました。本稿では研修先の特徴、現在までに得られた研究結果と今後の展望について述べたいと思います。

2. 研修先について

研究室のあるConnecticut州New Havenは米国東海岸New Yorkの北に位置しています。おおよそ青森県と同緯度で冬はたびたび降雪があります。夏は30～35℃前後の気温ですが低湿度なため比較的快適です。周辺の木々の大半が広葉樹なため、秋にはとても美しい景観がみられます。街中心部には歴史的建造物が並び、Yale大学もその一角を兼ねています。ピザの街として有名でNew Havenスタイルを試しましたが、私はナポリの方が好みでした。職場からhighwayで20分の田舎街に自宅を置き、アメリカならではの広大な自然、おおらかな生活を満喫しています。自宅周辺にビール醸造所があり、我が家のたまの楽しみとなっています。

研究室は主に尿蛋白性腎疾患の病態解明を目的としており、特にポドサイト研究を得意としています。Yale大学は巨大な組織であり、概ねやりたいことが大学内で完結します。現在ラボメンバーは5名で、不定期にPh.D studentを受け入れています。腎臓内科内には米国、中国、メキシコ、台湾、インド、スリランカ、スペイン、ドイツなどからさまざまな専門家が在籍しており、いつでも気軽に実験手法など相談できる環境はとても恵まれていると思います。他にも世界的に有名な研究室と共同研究したり、毎日何らかの講演をin-person/onlineで聴くことができ、知的探究心を満たしてくれます。

3. 研究内容について

私は現在APOL1 (Apolipoprotein L1) 腎症の病態解明を目的とした研究を行っています。APOL1は、アフリカ睡眠病を引き起こすトリパノソーマ属 *Trypanosoma* 感染症から生存するために人のみが獲得した遺伝子です。元来APOL1の野生型であるG0は腎障害を来しませんでした。が、*Trypanosoma*の変異に対応すべく変異したG1、G2はFSGS (Focal segmental glomerular sclerosis)、HIVAN (Human immunodeficiency virus-associated nephropathy)、Lupus nephritis、Hypertension-associated kidney diseaseなどの腎疾患リスクを上昇させます。マウスなどの実験動物はAPOL1遺伝子を有していないため長らくその病態は不明でしたが、APOL1 overexpressed model やBAC (Bacterial artificial chromosome) transgenic (TG) マウスを用いた研究によりIFN γ (Interferon-gamma) などの刺激によってAPOL1がポドサイトと糸球体内皮細胞内で過剰発現し、細胞膜に移行したのちにcation channel 活性を発揮することで細胞死を引き起こすことが明らかになりました。またAPOL1チャネル阻害薬がFSGS患者の尿蛋白量を軽減するという第二相臨床試験の結果は、その結果を支持するものとなりました。しかしながら、なぜ推定10%のAPOL1腎リスクアレルをもつ人しか腎症を発症しないのか、どのようにしてAPOL1がER (Endoplasmic reticulum) から細胞膜に局在するようになるのか、腎臓以外におけるAPOL1腎リスクアレルはどのような意義をもつのか、など重要な疑問が未解決なままです。我々はAPOL1 BAC TG マウスを作成し、G1マウスのうちFSGSを発症したもの(10%)としなかったもの(90%)の違いを規定する因子を解明することを主研究目的として研究計画を立てています。現在までoverexpressed modelと

著者連絡先：永田総一郎 Yale University, Internal Medicine, Section of Nephrology, 300 Cedar St. New Haven, Connecticut 06520, US

E-mail : soichiro.nagata@yale.edu

投稿受付 2023年11月30日, 掲載決定 2024年1月5日

ISSN 0388-1601 Copyright : ©2024 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

physiological model では大きな違いがあること、IFN γ が APOL1 発現の重要な因子であるが IFN γ のみではポドサイト障害を来さないこと、免疫細胞の関与が必要であること、ポドサイト特異的 IFN γ R1 (IFN γ receptor 1) KO (knock-out) マウスでは APOL1 発現が有意に軽減され腎症を発症しないこと、など過去の報告と異なる重要な結果を得ました。今後は Translating ribosome affinity purification (TRAP)-RNA sequence, CO-immunoprecipitation/mass spectrometry を用いて、詳細な機序について網羅的に研究を進めていく予

定でいます。

4. おわりに

今年で早 2 年が過ぎました。刺激的で有意義な日々感謝しつつ、今後は新たに獲得した grant で可能な限り長く滞在したいと考えています。

最後になりますが、貴重な機会を与えていただいた日本臨床薬理学会の皆様には厚く御礼申し上げます。