

巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）の鍵は“嫌気性解糖”にあり ～FSGS の進行に関わるポドサイトの代謝異常を解明～

【本研究のポイント】

- ・巣状分節性糸球体硬化症(Focal segmental glomerulosclerosis: 以下 FSGS)
*¹ の患者血清はポドサイト*² に傷害を与え、治療抵抗例の血清でより強く認めました。
- ・ポドサイト傷害の進展にエネルギー代謝異常が関与していること、特に、嫌気性解糖*³
によるエネルギー産生低下がポドサイト傷害と関連していることが明らかになりました。
- ・嫌気性解糖の低下は、ポドサイト傷害を進展させ、糸球体硬化を悪化させました。
- ・FSGS におけるエネルギー代謝異常の制御が、新たな治療法の開発や創薬につながる
ことが期待されます。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学の梶村 真裕 客員研究者(筆頭著者)、同大学医学部附属病院腎臓内科の前田 佳哉輔 助教(責任著者)、同大学大学院医学系研究科腎臓内科学の丸山 彰一 教授、同大学糖鎖生命コア研究所の門松 健治 教授らの研究グループは、慶應義塾大学先端生命科学研究所 平山 明由准教授との共同研究で、指定難病である一次性ネフローゼ症候群*⁴ の一つである FSGS の進行に、ポドサイトと呼ばれる腎臓のろ過機能を担う細胞におけるエネルギー代謝異常、特に「嫌気性解糖」の低下が深く関与していることを明らかにしました。

研究チームは、FSGS 患者の血清がポドサイトに強い細胞死を誘導し、その程度が病理学的重症度やステロイド治療の抵抗性と相関することを突き止めました。さらに、エネルギー代謝解析により、治療抵抗性の FSGS ではポドサイトにおける嫌気性解糖によるエネルギー産生が著しく低下していることが明らかとなりました。加えて、解糖系の中心酵素である LDHA を欠損させたマウスでは、糸球体硬化が有意に進行することが確認されました。

FSGS は小児から成人まで幅広く発症し、ステロイド抵抗例が多く報告される予後不良な腎疾患です。従来は免疫異常や炎症が中心に注目されてきましたが、今回の発見により、細胞内のエネルギー代謝異常が病態の鍵を担う可能性が示されました。特に解糖経路の障害が、ポドサイトの構造破綻と糸球体硬化の引き金となることが示唆されました。この研究成果は、患者血清や細胞の代謝状態の評価により治療抵抗性の予測が可能となるだけでなく、解糖を中心としたエネルギー代謝異常の制御が、新たな治療法開発や創薬につながることを期待されます。

本研究成果は、2025 年 6 月 22 日に国際腎臓学会 学術誌『Kidney International Reports』にオンライン掲載されました。

1. 背景

ネフローゼ症候群は、尿中に大量のタンパクが漏れ出る指定難病疾患であり、その中でも巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)は再発や治療抵抗例が問題となり、末期の腎不全へと進展するケースもみられます。従来、FSGS の発症機序は免疫学的異常に焦点が当てられてきましたが、疾患の多様性や、治療抵抗例の病態の理解が進んでいないことから、病態解明のための新たな切り口が求められていました。特に、腎臓のろ過機能を担うポドサイトの異常が注目されてきた中で、そのエネルギー代謝異常と病態との関連性は十分に解明されていませんでした。

2. 研究成果

本研究では、まず FSGS 患者および微小変化型ネフローゼ症候群(Minimal change disease: 以下 MCD)患者の血清を用いて、ヒト培養ポドサイトへの影響を比較しました。その結果、FSGS 患者の血清は、MCD 患者の血清と比べて有意にポドサイトのアポトーシス(細胞死)を誘導することが明らかとなりました。特に、アポトーシスの程度は患者の病理所見(分節性病変の割合)やステロイド治療に対する抵抗性と強く相関しており、血清因子の病的意義が示唆されました。

次に、ポドサイトにおける代謝変化を包括的に解析するため、メタボローム解析^{*5}と ATP 産生測定(リアルタイム代謝フラックス解析)^{*6}を行いました。その結果、FSGS 患者の血清に曝露されたポドサイトでは、嫌気性解糖の代謝産物(特に乳酸)の低下が認められ、同時に ATP 産生量も減少していました。特に、嫌気性解糖に依存した ATP 産生量は、アポトーシスの程度と負の相関を示し、嫌気性解糖の障害が細胞死の一因である可能性が浮かび上がりました。さらに、嫌気性解糖の主要酵素である乳酸脱水素酵素 A(LDHA)をポドサイトにおいて特異的に欠損させたマウスを用いて、病態との因果関係を検証しました。このマウスにアドリマイシンを投与してネフローゼ症候群モデルを作成したところ、対照マウスに比べて糸球体硬化の進行が顕著であり、ポドサイトの構造維持における LDHA の重要性が明確になりました。さらに、FSGS 血清により LDHA 活性が抑制され、ポドサイト骨格構成タンパクである α -アクチニン 4 の発現が低下し、アクチン線維の異常な再構築が起こることも確認されました。

これら一連の結果から、FSGS の進行にはポドサイトのエネルギー代謝障害、特に嫌気性解糖の抑制が、細胞骨格異常や構造破綻を介して糸球体硬化が進展するという新たな病態像が示されました。

胞が速やかにエネルギーを得るために使っており、特にポドサイトにとって定常状態では重要なことが知られています。中でも、最終酵素である乳酸脱水素酵素 A(LDHA)は嫌気性解糖の重要な役割を示します。

***4)ネフローゼ症候群:**

尿中へのタンパク大量喪失(タンパク尿)、血液中のアルブミン低下、浮腫(むくみ)などを特徴とする腎疾患の総称です。治療抵抗性を示す FSGS や治療反応性の良い微小変化型ネフローゼ症候群(MCD)などが原因になります。

***5)メタボローム解析:**

細胞内に存在する代謝物(アミノ酸、糖、脂質など)を網羅的に測定する手法です。細胞のエネルギー状態やストレス応答などを詳細に把握でき、病態の理解に役立ちます。

***6)ATP 産生測定(リアルタイム代謝フラックス解析):**

細胞がどのような経路でエネルギー(ATP)を作っているかをリアルタイムで測定する解析方法です。解糖系とミトコンドリア系のバランスを同時に評価できる実験手法です。

【論文情報】

雑誌名:Kidney International Reports

論文タイトル:Dysregulated anaerobic glycolysis in podocytes is relevant to the progression of focal segmental glomerulosclerosis

著者:

Masahiro Sugimura, MD^{1,2}, Kayaho Maeda, MD, PhD^{1*}, Katsuaki Shibata, MD^{1,2}, Hiroshi Seko, MD^{1,2}, Yohei Kozaki, MD^{1,2}, Akiyoshi Hirayama, PhD⁴, Tomoyoshi Soga, PhD⁴, Takaya Ozeki, MD, PhD¹, Yuka Sato, MD, PhD¹, Noritoshi Kato, MD, PhD¹, Tomoki Kosugi, MD, PhD¹, Kenji Kadomatsu, MD, PhD^{2,3}, Shoichi Maruyama, MD, PhD¹

所属:

¹Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

²Department of Biochemistry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

³Institute for Glyco-core Research, Nagoya University, Nagoya, Japan

⁴Institute for Advanced Biosciences, Keio University, Tsuruoka, Japan

DOI: [10.1016/j.ekir.2025.06.022](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.06.022)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Kid_250724en.pdf