北里大学

プレスリリース

2025 年 6 月 12 日

報道関係者各位

北里大学

ヒト IgA 腎症の発症・悪化に糸球体内皮細胞の炎症が関与することを先端的解析技術によって証明

北里大学医学部腎臓内科学の内藤正吉准教授、川島永子助教は、協和キリン株式会社（研究本部）の長谷川久美、松原正浩らとの共同研究により、先端的マルチオミックス解析技術を用いたヒト腎臓バイオロジーの理解基盤の構築に基づき、IgA 腎症患者の糸球体内皮細胞の同定、および遺伝子プロファイリングの特定に成功しました。本研究成果は、2025 年 6 月 12 日付で、英国 Springer Nature 社の国際科学誌「*Communications Biology*」にオンライン公開されました。

研究成果のポイント

◆先端的解析技術であるシングルセル RNA シークエンスと空間トランスクリプトーム解析を統合することで、世界で初めて IgA 腎症患者における糸球体内皮細胞クラスターを特定し、その発現遺伝子プロファイルを同定

◆IgA 腎症患者の糸球体内皮細胞に特徴的な新規炎症関連分子群、および炎症反応経路を同定

◆IgA 腎症患者では、メサンギウム細胞よりも糸球体内皮細胞における炎症反応が亢進していたことから、糸球体内皮細胞炎症反応の活性化が血管内皮細胞の透過性を亢進させ、メサンギウム細胞にガラクトース欠損（Galactose-deficient(Gd)-IgA1）が沈着するという病態機序を提案

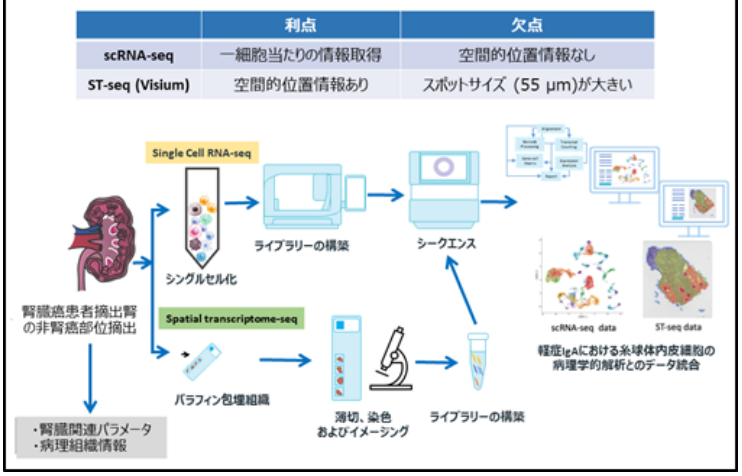
研究の背景

IgA 腎症[注1]は、世界中で最もよくみられる原発性糸球体腎炎ですが、未だ決定的な治療法が存在していません。IgA 腎症はガラクトース欠損 IgA1(Gd-IgA1)を含む免疫複合体が糸球体メサンギウム細胞[注2]に沈着する疾患と定義されますが、血液中に存在する Gd-IgA1 がメサンギウム細胞に沈着する原因はまだよくわかっていません。最近、自然発生 IgA 腎症動物を用いたシングルセル RNA シークエンス(scRNA-seq)[注3]の解析で、糸球体内皮細胞における炎症により血管透過性が亢進し、Gd-IgA1 がメサンギウム細胞に沈着することが報告されました。しかし、患者組織に関する scRNA-seq 解析が行われていたものの、個々の細胞の位置情報は不明でした。このため、IgA 腎症における糸球体内皮細胞に関する正確な情報は不明でした。

研究内容と成果

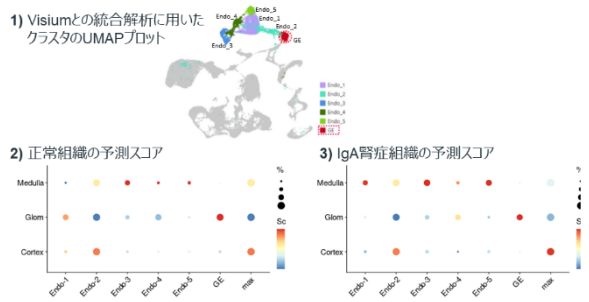
今回我々は、軽症 IgA 腎症患者と健常者の腎組織を用いて、scRNA-seq で得られた情報と空間トランスクリプトーム解析（ST-seq)[注4]とを統合することで（**図 1**）、組織における位置情報を保持しながら遺伝子発現を網羅的に測定することに成功しました。

【図1】scRNA-seqとST-seqの統合解析の流れ

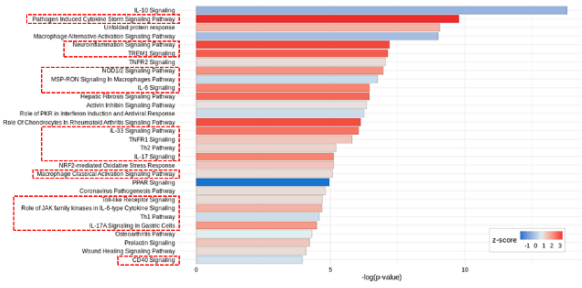


この解析から、新たに以下の点が明らかになりました：① 解剖学的に糸球体に位置する糸球体内皮細胞のクラスターおよび発現遺伝子プロファイルを同定（**図 2**）、② 軽度 IgA 腎症の糸球体内皮細胞で病態関与が示唆される新規炎症関連分子を同定、③ 軽症 IgA 腎症患者の糸球体内皮細胞で亢進している炎症反応経路を同定（**図 3**）。さらに、軽症 IgA 腎症患者ではメサンギウム細胞よりも糸球体内皮細胞で活発な炎症反応が観察されていたことから、病態として「糸球体内皮細胞の炎症反応が亢進することで、血管内皮細胞の透過性が亢進し、メサンギウム細胞に Gd-IgA1 が沈着する」という機序が提案されました。

【図2】scRNA-seqとST-seq統合解析により糸球体内皮クラスターを健常、患者両検体の糸球体内に検出



【図3】軽症IgA腎症の糸球体内皮細胞では健常者と比べて炎症関連の経路が活性化していた



今後の展開

IgA 腎症は、現在でも根治療法が確立されておらず、本症を原因として透析療法が必要となる患者が後を絶ちませんが、世界中で創薬研究が盛んに進められている疾患でもあります。本研究で得られた知見は、軽症 IgA 腎症患者に対するより効果的な治療薬を選択する際に重要な情報をもたらします。さらに、複雑な構造を持つ腎臓は患者組織内の構造を反映させることが課題でしたが、本研究で確立された新しい手法を利用して、腎疾患に対する新薬開発や疾患活動性に対するマーカー探索が加速することが期待されます。

論文情報

掲載誌：*Communications Biology*

論文名：Inflammation-associated molecules in the glomerular-endothelium in mild IgA-nephropathy patients identified by single-cell and spatial transcriptome

著　者：*Kumi Hasegawa, Nagako Kawashima, Ayako Kawabata, Megumi Sakakura, Naoki Onoda, Takashi Sano, Itaru Urakawa, Masahiro Matsubara, *Shokichi Naito (*責任著者)

DOI：　10.1038/s42003-025-08325-z

用語解説

注1）　IgA 腎症：「4 ヒット理論」として知られる、ガラクトース欠損 IgA1(Gd-IgA1)を含む免疫複合体が糸球体メサンギウム細胞に沈着する過程で進行する疾患と考えられている、世界で最も罹患者数が多い原発性糸球体腎炎。しかし、詳しい原因は未だ不明である。

注2）　メサンギウム細胞：腎臓の最初の尿生成過程を行う糸球体を構成する 3 種の細胞の一つ。

注3）　シングルセル RNA シークエンス(scRNA-seq)：次世代シークエンス技術を用いることで、個々の細胞に発現する全転写産物の種類と量を網羅的に検出する技術。

注4）　空間トランスクリプトーム解析(ST-seq)：次世代シークエンス技術を用いることで、組織上の微小スポット領域ごとに、空間情報を保持したまま網羅的に遺伝子発現解析を行う技術。遺伝子発現結果を可視化し、mRNA 発現パターンを明らかにする注目の解析技術。

その他

本プレスリリースの図は、原論文「Inflammation-associated molecules in the glomerular-endothelium in mild IgA nephropathy patients identified by single-cell and spatial transcriptome」の図を引用・改変したものを使用しています。

問い合わせ先

≪研究に関すること≫
北里大学医学部　腎臓内科学
准教授　内藤正吉
e-mail：snaito@med.kitasato-u.ac.jp

≪取材に関すること≫
学校法人北里研究所　広報室
〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1
TEL：03-5791-6422
e-mail：kohoh@kitasato-u.ac.jp