



私とポドサイト研究

浅沼克彦*

私がポドサイト研究を始めたのは、内科研修医を終え、順天堂大学腎臓内科の大学院生となった1998年からでした。その秋に初めて参加した米国腎臓学会 Annual meeting では、ポドサイト関連の演題数は数える程しかありませんでしたが、スリット膜蛋白としてネフリンが同定され、ポドサイト研究がこれからの流行となることは、研究初心者の私にも明確に予想ができました。それまでの、電子顕微鏡による形態学的検討を主体とした研究から、分子生物学的手法を用いる必要性を示した素晴らしい発見でした。当時、ポドサイト関連を発表していた若い研究者の多くは、現在も第一線で活躍し、ポドサイト研究を牽引しています。それからのポドサイト研究は、培養ポドサイト・ポドサイト特異的遺伝子改変マウスの出現により著しく発展してきたことはご存知のとおりです。現在は、iPS細胞からポドサイトを再生することが可能になっており、治療薬スクリーニングや病態メカニズムの解明に威力を発揮するのではないかと期待が高まります。

話はそれますが、私は、大学院入学と同時に、生化学講座で分子生物学的手法を学びました。その研究室は、蛋白分解を研究テーマとしており、2016年にノーベル賞を受賞したオートファジーが研究テーマの一つでした。その当時に参加させていただいた抄読会では、オートファジー研究の主流であった酵母を使用した論文が多く読まれていました。私の本来の研究テーマは蛋白分解酵素

とポドサイト障害であり、オートファジーは研究テーマに入っていなかったため、抄読会の内容はかなり難解でしたが、終末分化細胞であるポドサイトにおいて、オートファジーが何か大切なことを行っているのではないかと考えていました。思い切って、その研究室で作製・精製された抗体をいただき行った研究が、運良くポドサイトにおけるオートファジーの存在を報告する初めての論文となりました。この論文の執筆は、腎臓分野以外の研究論文を読むことの重要性を理解しただけでなく、新しい事実を見つける基礎研究を生涯続けていきたいと思うきっかけとなりました。

話を元に戻したいと思います。ポドサイト研究に分子生物学的手法が取り入れられてから、ポドサイトにおいて重要な分子が次々と同定され続けています。その情報量はあまりにも多く、ポドサイト分野を網羅する総説を執筆することは難しい状況になってしまっています。ネフローゼ症候群や巣状分節性糸球体硬化症の原因遺伝子だけでも多数発見されており、すべての遺伝子を患者さんで網羅的に調べるには、全ゲノム解析を行わなければ難しく思います。このように、ポドサイトの論文数が増えるに従い、良い雑誌に投稿したとき、reviewerの要求水準が以前と比べ、かなり厳しくなってきたように感じます。以前は、分子生物学的手法・実験動物・ヒト検体のどれかの検討で論文になっていたものが、現在は、2つを組み合わせたもの、またはすべてを含んだ論文でなければ受理されなくなってしまっています。他の分野の基礎研究論文をみても、研究レベルが上がっているのが当然といえば当然ですが、一人の大学

* 千葉大学大学院医学研究院腎臓内科学
〔〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1〕

院生が4年間でクリアできるレベルを reviewer の要求水準をはるかに超えており、共同研究を積極的に行う必要性和、研究室の総合力が試される時代になっていると感じています。

さまざまな研究分野からポドサイト研究へ参入する研究者が増えたこと、アジアからの研究論文が増えたことにより、毎月のように多数のポドサイト関連論文がPubMedに載るようになりました。しかし、もうポドサイト関連研究で解き明かさなければいけないことがなくなってしまったかという、まだ解明しなければいけないことがたくさんあります。私が思いっただけでも、①ポドサイトの足突起・スリット膜はどのように形成されるのか？(培養細胞で完全に再現可能か?)、②スリット膜の局在はなぜ基底膜直上に限局しているのか?、③ポドサイトは本当に終末分化細胞か?、④各ヒト糸球体疾患におけるポドサイトの脱落機序は共通なのか?、など、他にもたくさんあります。どれも単一の分子のノックアウトマウスの作製では解明できないことであり、ポドサイトにおける蛋白間相互作用、蛋白機能やシグナル経路を詳細に解析し、事実を積み上げていく必要があると考えています。外界と接する細胞であるポドサイトですが、腎臓の奥深くに潜んでおり、以前は、固定をして組織切片で観察するしかありませんでした。最近、腎組織の透明化手法や二

光子顕微鏡など研究技術・機材の発展により、糸球体を立体的に観察することが可能となりました。ライブイメージングの方法も確立され、今まで想像するしかなかった現象をリアルタイムに可視化することが可能となっています。これらの新しい研究手法・機材を用いることは、論文の質を上げるのに効果的であり、さらに良い業績を得るうえで有利となります。私自身は、留学中にYeast two-hybridスクリーニングや、京都大学で蛋白精製・結晶化・構造解析、*in silico*スクリーニングなど、新しい研究技術に触れ、研究の幅を広げることができました。より良い業績を上げることは、研究資金を得て基礎研究を継続するために必要なことではありますが、本当に解明したいことは何なのかを頭の中ではっきりさせたいので、それを解明するために必要な新しい研究手法の習得に、これからも挑戦していきたいと思えます。

大学院以来一貫してポドサイト研究を行うとは夢にも思っていませんでしたが、やればやるほどポドサイト研究の奥深さを感じ、解明しなければいけないことが次から次へと出てきています。これからは、さまざまな腎臓内科領域の研究にも挑戦していきたいと思えますが、ポドサイト研究を自分のライフワークとして、新しい事実を千葉大学で少しでも明らかにできればと考えています。

* * *