

2025年8月12日

腎臓のタンパク質から心臓病や脂質異常症などの病気の 「つながり」を解明 ～ 体の中の“沈黙の臓器”が、全身の健康を左右していた～

帝京大学医学部内科学講座腎臓研究室講師 広浜大五郎は、米国ペンシルベニア大学医学部教授 Katalin Susztak 氏らとの国際共同研究により、ヒト腎臓で発現するタンパク質の遺伝的制御が、心血管病・腎臓病・脂質異常症といった生活習慣病に深く関与していることを明らかにしました。本研究は、腎臓そのもののタンパク質に着目した初の大規模な遺伝学的研究であり、“腎臓から全身の健康を守る”という新たな医療の視点を提示する成果です。

本研究成果は、2025年8月12日（火）18時（日本時間）英国科学誌「Nature Medicine」に掲載されました。

●ポイント

- ・ 約330人分のヒト腎臓組織の、タンパク質量、遺伝子発現（RNA）、全ゲノム情報を統合的に解析し、腎臓でのタンパク質発現量と関連するゲノム上の領域（pQTL）^{※1}を同定しました。
- ・ 同定したpQTL情報を、心腎代謝関連疾患・検査項目（糖尿病、脂質異常、腎機能、血圧など）に関する36種のゲノムワイド関連解析（GWAS）^{※2}データと統合し、共通の遺伝的背景（共局在解析^{※3}）や因果的関連（メンデルランダム化解析^{※4}）を評価しました。
- ・ 評価の結果、新たな診断・治療標的としての可能性を示唆する、臨床的に注目されるタンパク質（PLA2R1^{※5}、ANGPTL3^{※6}など）を同定しました。

<研究の背景>

高血圧や糖尿病に合併する慢性腎臓病（CKD）は、腎機能（eGFR^{※7}）の低下、あるいはタンパク尿が出るといった腎臓の異常が続く病気です。CKDは、心疾患や脂質異常などと密接に関連する心腎代謝症候群（CKM症候群）^{※8}における中心的な疾患の一つです。CKM症候群は近年提唱された疾患概念で、生活習慣と深く関わる複合的な病態を包括しており、世界人口の約3分の1が罹患しているとされています。腎機能は、腎臓内で働くさまざまなタンパク質によって制御されていますが、従来のゲノム解析や血液中のタンパク質測定だけでは、腎臓でのタンパク質発現が遺伝的にどのように制御されているかは十分にわかっていませんでした。

そこで本研究では、「腎臓そのもののタンパク質（腎臓プロテオーム）」に着目し、その発現量と遺伝的背景を網羅的に解析することで、CKM症候群との関係を解明しました。

<研究の内容>

帝京大学医学部内科学講座腎臓研究室講師 広浜大五郎と米国ペンシルベニア大学医学部教授 Katalin Susztak 氏らの研究チームは、ヒト腎臓330例から得られた腎皮質組織を用い、プロテオーム解析（SomaScan）、RNA解析、全ゲノム解析を統合的に実施しました。その結果、腎臓組織に存在する約7,000種類のタンパク質発現量と関連するゲノム上の領域（pQTL）を明らかにしました。このデータをもとに、36種類の心臓・腎臓・代謝に関連する疾患・検査項目（例：糖尿病、脂質異常、腎機能、血圧など）のGWASデータと照合し、共局在解析およびメンデルランダム化解析により、腎臓でのタンパク質発現の遺伝的制御と疾患との共通の遺伝的背景や因果的関連を体系的に評価しました。

評価の結果、腎臓で遺伝的に発現制御されているタンパク質の中に、各種疾患発症と強く関連する分子が多数見出され、従来の血液やRNA レベルでは見落とされていた新たな知見が得られました。

<研究の成果：疾患関連タンパク質の発見>

ヒト腎臓組織におけるタンパク質・RNA・遺伝子の網羅的な解析を通じて、CKM 症候群の共通の遺伝的基盤を明らかにし、以下のような代表的成果を示しました。

PLA2R1 (phospholipase A2 receptor 1) タンパク質は、膜性腎症^{※9}の自己抗体標的として知られていますが、今回の研究では、一般集団においても、PLA2R1 タンパク質の発現上昇が腎機能 (eGFR) 低下と関連する遺伝的背景が存在することを明らかにしました。

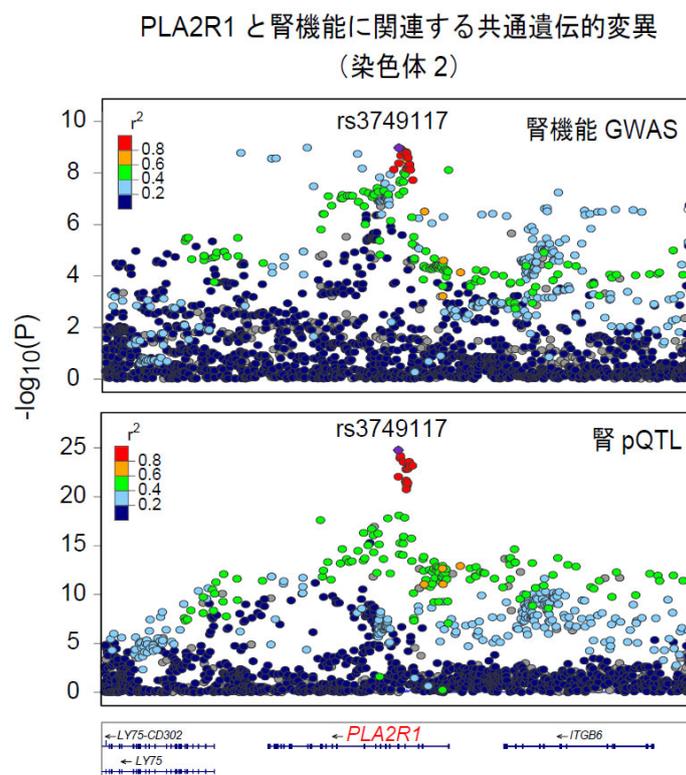


図 1：腎臓における PLA2R1 タンパク質発現量と腎機能 (eGFR) に対する共通の遺伝的制御を示す解析結果
 rs3749117 は、両者に関連する共有された遺伝的変異であり、腎機能 (eGFR) と PLA2R1 発現量が同じ遺伝的要因によって制御されている可能性が示唆される。Nature Medicine 掲載図を一部改変。

[図の見方]

上段は腎機能 (eGFR) のゲノムワイド関連解析 (GWAS)、下段は腎臓における PLA2R1 タンパク質発現量の pQTL 解析の結果を示す。X 軸は染色体上のゲノム位置、Y 軸は各遺伝的変異と表現型との関連の強さを示す $-\log_{10}(P)$ 値 (統計的有意性) である。各点の色は、この遺伝子座領域における代表的変異 (rs3749117) との相関 (連鎖不平衡: r^2) の強さを表し、赤に近いほど相関が高いことを意味する。上下の図を比較することで、同じゲノム領域が腎機能と PLA2R1 タンパク質発現量の両方に関連していることが視覚的に示されている。

ANGPTL3 (angiopoietin-like 3) タンパク質は、脂質代謝に関与する分子として知られていましたが、本研究では、腎臓における発現量が腎機能 (eGFR) や脂質 (LDL コレステロール、中性脂肪) と共通の遺伝的要因によって制御されていることが示唆されました。これは、腎臓・代謝疾患にまたがる治療標的としての可能性を示します。

ANGPTL3 と腎機能、脂質に関連する共通遺伝的変異
(染色体 1)

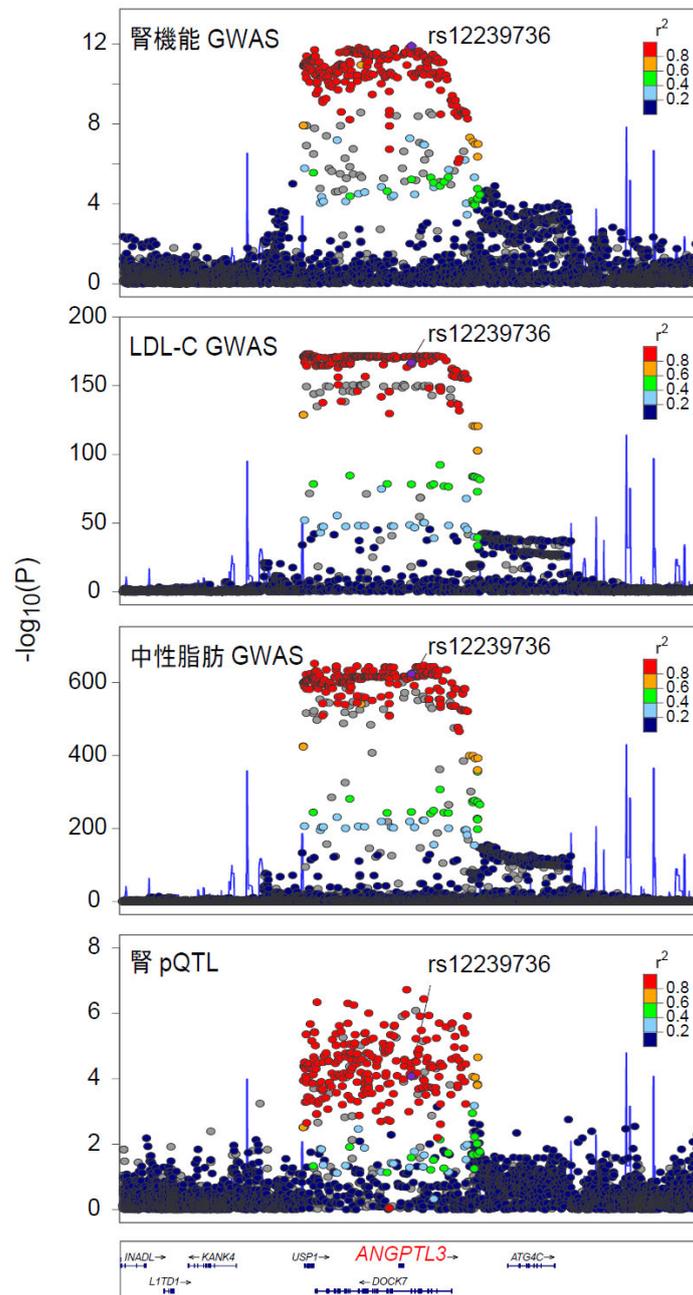


図 2 : 腎臓における ANGPTL3 タンパク質発現量と腎機能 (eGFR)、血中脂質 (LDL コレステロール、中性脂肪) に対する共通の遺伝的制御を示す解析結果

rs12239736 は、この遺伝子座領域における代表的変異であり、腎機能・脂質代謝・ANGPTL3 発現のすべてに関連する共通の遺伝的要因として示唆される。図は 4 段構成で、腎機能 (eGFR)、LDL-C (LDL コレステロール)、中性脂肪、腎臓 ANGPTL3 タンパク質の pQTL 解析結果が上から順に示されている。Nature Medicine 掲載図を一部改変。

<研究の意義と今後の展望>

本研究は、ヒト腎臓におけるタンパク質発現量と関連するゲノム上の領域（pQTL）を解析した初の大規模研究であり、腎臓タンパク質が全身の疾患に与える影響を遺伝的観点から明示しました。今後は、これらの分子の機能的な解明や臨床応用に向けた研究が進めば、腎臓に着目した新たな診断法・治療法の開発や個別化医療^{※10}の推進に貢献することが期待されます。

本研究成果は2025年8月12日（火）18時（日本時間）に英国科学誌「Nature Medicine」に掲載されました。

- ・ タイトル: "The proteogenomic landscape of the human kidney and implications for cardio-kidney-metabolic health"
- ・ 著者: (1 筆頭著者)
- ・ Daigoro Hirohama¹, João Fadista, Eunji Ha, Hongbo Liu, Amin Abedini, Jonathan Levinsohn, Allison Vassalotti, Li Zeng, Chenyu Li, Samer Mohandes, Steven Vitale, Dmitry Shungin, Thao Nguyen, Monika A. Niewczas, Niclas Olsson, Fiona E. McAllister, Anil Karihaloo, and Katalin Susztak
- ・ DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03872-8>
- ・ URL: <https://www.nature.com/articles/s41591-025-03872-8>
- ・ Funding: The authors' work described in this article was supported by the National Institutes of Health (NIH grant nos. R01 DK105821, R01 DK087635 and R01 DK076077 to K. S. and R01 DK123459 to M. A. N.). This work was also supported by research grant from Manpei Suzuki Diabetes Foundation to D. H..

<用語説明>

※1 タンパク質発現量と関連するゲノム上の領域（pQTL）：
ある遺伝子の変異が、特定のタンパク質の量と統計的に関連することを示すゲノム領域（遺伝子座）。protein quantitative trait locus の略。

※2 ゲノムワイド関連解析（GWAS）：
ヒトの全ゲノムにわたる遺伝的変異（1塩基変異, SNV）と、疾患や身体的特徴（例：腎機能、血圧、脂質レベル）との関連を網羅的に解析する手法。

※3 共局在解析：
異なる形質（例：タンパク質量と病気の指標）が、同じ遺伝的変異によって影響を受けているかを評価する解析手法。

※4 メンデルランダム化解析：
遺伝的変異を自然の「無作為割付け」と見なして、ある因子（例：タンパク質量）が疾患の原因であるかどうかを統計的に推定する手法。観察研究よりも因果関係に近づいた解析が可能。

※5 PLA2R1：
腎疾患「膜性腎症」の自己抗体標的として知られる膜タンパク質。正式名称、phospholipase A2 receptor 1 の略。

※6 ANGPTL3：
脂質代謝に関与するタンパク質で、LDL コレステロールや中性脂肪の調節に重要。正式名称、angiopoietin-like 3 の略。

※7 eGFR：
推算糸球体濾過。血清クレアチニン値などから算出される腎機能の指標で、腎臓が老廃物をどれだけ効率よくろ過できているかを推定する値（単位は mL/min/1.73m²）。

※8 心腎代謝症候群（CKM 症候群）：

心臓病（C）、腎臓病（K）、代謝性疾患（M）が互いに影響しあい、重症化しやすい複合的疾患群。近年注目されている新たな疾患概念で、生活習慣病を基盤とする多臓器間の関連性に着目している。cardio-kidney-metabolic syndrome。

※9 膜性腎症：

腎臓の糸球体と呼ばれる部分に自己抗体が沈着し、尿たんぱくが大量に出るネフローゼ症候群を引き起こす代表的な疾患。

※10 個別化医療：

患者の遺伝的背景や環境要因、生活習慣などの個人差を考慮して、最適な予防法や治療法を提供する医療アプローチ。

【本件に関する問い合わせ先】

<研究に関すること>

帝京大学医学部内科学講座 腎臓研究室 広浜大五郎

TEL : 03-3964-2079

E-mail : daigoro.hirohama@med.teikyo-u.ac.jp

<報道に関すること>

帝京大学本部広報課

TEL : 03-3964-4162

E-mail : kouhou@teikyo-u.ac.jp