2026 年 11 月 4 日
新　潟　大　学

重篤な蛋白尿を呈する疾患であるネフローゼ症候群の新たな発症メカニズムを解明

【本研究成果のポイント】

- **ネフローゼ症候群はスリット膜機能分子であるネフリンに対する刺激により発症することが報告されてきましたが、本研究は、別のスリット膜構成分子であるエフリン B1 への刺激により引き起こされる新たな発症メカニズムを解明しました。**
- **ネフリンに対する刺激と異なりエフリン B1 への刺激では、Ca^{++}の細胞内への流入を介さずに、細胞内シグナル伝達分子 Cdc42 が活性化され傷害が引き起こされることを明らかにしました。**
- **Cdc42 の機能制御による新たなネフローゼ症候群の治療薬の開発が期待されます。**

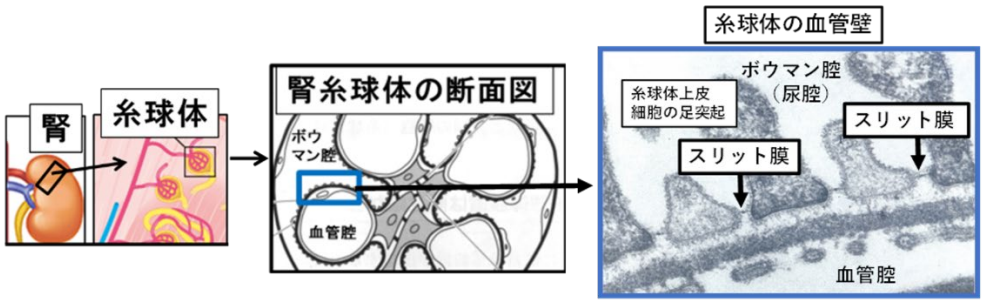
概要

新潟大学大学院医歯保健学研究科附属腎研究センター腎分子病態学分野の福住好恭准教授（研究当時）、内許玉楓（Zhang, Ying）助教、河内裕教授（研究当時、現同大学名誉教授）らは、重篤な蛋白尿を呈する疾患であるネフローゼ症候群の新たな発症メカニズムを解明しました。ネフローゼ症候群は、ネフリンと呼ばれるスリット膜の機能分子への刺激が発症原因であると報告されていますが、発症原因が不明の症例も多く、有効な治療薬の開発が待たれている疾患です。本研究は、これまで注目されてこなかったスリット膜分子であるエフリン B1 への刺激でも傷害が引き起こされることを示しました。ネフリンに対する刺激と異なり、エフリン B1 への刺激では、Ca^{++}の細胞内への流入を介さずにシグナル伝達分子 Cdc42 が活性化され傷害が引き起こされることを明らかにしました。本研究の成果は、ネフローゼ症候群の病態解明と新たな治療法の開発につながると期待されます。

Ⅰ．研究の背景

腎臓は、血液中の老廃物を尿として排泄する一方、身体に必要なタンパク質が尿中に漏れ出ないようにする役割を担っています。この濾過機能を支えているのが、糸球体上皮細胞（ポドサイト）（注１）です。隣り合うポドサイトの間には「スリット膜（注２）」と呼ばれる特殊な構造があり、血液中のタンパク質が尿中に漏れ出るのを防いでいます（図１）。この構造が傷害されると、タンパク尿が発症します。重度のタンパク尿を呈する疾患であるネフローゼ症候群は、腎不全に進行する症例も多い疾患です。ネフローゼ症候群は、ネフリンと呼ばれるスリット膜の機能分子に対する自己抗体が発症に関わっていることが報告されていますが、発症原因が不明の症例も多く存在し、有効な治療薬の開発が待たれている疾患です。

図１：タンパク尿発症の責任部位であるスリット膜

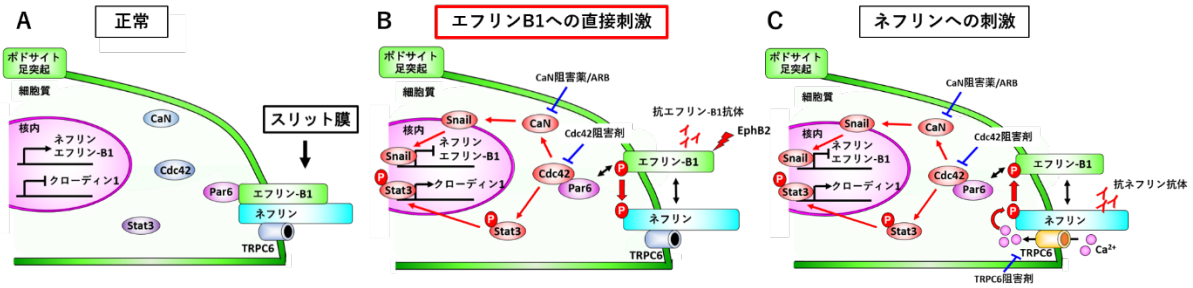


腎臓の濾過装置である糸球体は代謝で生じた老廃物を尿中に排泄し、一方で身体に必要な血液中のタンパク質を尿中に漏らさないバリアとしての役割を果たしています。糸球体を構成している糸球体上皮細胞（ポドサイト）は、足突起と呼ばれる突起を持っており、突起と突起は「スリット膜」と呼ばれる構造物で連結されています。スリット膜は、血液中のタンパク質が尿中に漏れ出るのを防ぐバリア（踏切の遮断機）の役割を果たしています。

Ⅱ．研究の内容・成果

エフリン B1 は、ネフリンと共にスリット膜の機能維持に関与している細胞膜分子であることが報告されていますが、これまであまり注目されてこなかった分子です。本研究はエフリン B1 に対する直接刺激でも、ネフリン刺激と同様の傷害が引き起こされることを示しました。一方でエフリン B1 への刺激では、ネフリンに対する刺激と異なり、Ca^{++}の細胞内への流入を介さずにシグナル伝達分子 Cdc42 が活性化され、傷害が引き起こされることを明らかにしました。この結果は、ネフローゼ症候群におけるポドサイト傷害に、ネフリンを起点とする経路だけでなく、エフリン B1 を起点とする経路もあることを示しています。さらに、Cdc42 阻害剤が、ネフリンおよびエフリン B1 のいずれの刺激による傷害も抑制することを示し、Cdc42 がネフローゼ症候群の重要な治療標的であることを示しました（図２）。本研究の成果は、ネフローゼ症候群の病態解明と新たな治療法の開発につながると期待されます。

図２：ネフローゼ症候群の新たな発症メカニズム



(A) 正常では糸球体上皮細胞（ポドサイト）のスリット膜部に、ネフリン-エフリンB1-Par6の分子連結が存在し、スリット膜の機能維持（タンパク尿の抑制）に関わっています。
(B) 今回の研究で報告した新たな傷害発症機序であるエフリンB1への刺激では、カルシウムイオンの細胞内流入を介さず、エフリンＢ１がリン酸化され、ネフリンと離れ、ネフリンもリン酸化します。リン酸化したエフリンB1はPar6とも離れ、エフリンB1から離れたPar6は細胞内シグナル伝達分子Cdc42と結合します。その結果、Cdc42が活性化し、カルシニューリン(CaN)-Snailの経路を活性化させ、スリット膜の機能維持に重要なネフリンとエフリンB1の発現が低下します。また、Cdc42の活性化は転写因子Stat3を活性化させ、正常ポドサイトでは発現が抑えられているタイトジャンクション分子のクローディン1の発現を誘導します。Cdc42阻害薬は、ネフリンとエフリンB1の発現低下を抑制し、クローディン1の発現誘導も抑制します。一方、カルシニューリン阻害薬およびアンジオテンシンII受容体阻害薬（ARB）は、ネフリンとエフリンB1の発現低下を抑制しますが、クローディン1の発現誘導は抑制しません。
(C) これまでに報告されている傷害発症機序であるネフリンへの刺激では、カルシウムイオンの細胞内流入を介してネフリンがリン酸化されます。リン酸化したネフリンは、エフリンＢ１と離れ、エフリンB1もリン酸化します。その後、エフリンB1刺激と同様のシグナル伝達経路が活性化されます。

Ⅲ．今後の展開

エフリン B1 に対する直接刺激がネフリン刺激と同様に Cdc42 の活性化を介した傷害を引き起こすことを明らかにしました。EPH などエフリン B1 を刺激する因子が同定されており、今後ネフローゼ症候群の発症におけるこれらの刺激因子の関与についての臨床研究が進み、これまで原因が不明とされていた症例の病因の解明が進むことが期待されます。本研究は Cdc42 活性を抑制することで、複数の発症機序により誘導される傷害経路を抑制できることを示しました。これらの研究成果は、ネフローゼ症候群の病態の多角的な理解、Cdc42 を標的とした新たな治療戦略の開発につながることが期待されます。

Ⅳ．研究成果の公表

本研究成果は、2026 年 10 月 13 日、米国病理学会誌「The American Journal of Pathology」に掲載（出版前オンライン公開）されました。

【論文タイトル】Direct stimulation of Ephrin-B1 induces calcium-independent podocyte injury through Cdc42–calcineurin activation

【著者】Yoshiyasu Fukusumi, Ying Zhang, Hidenori Yasuda, Mutsumi Kayaba & Hiroshi Kawachi

【doi】10.1016/j.ajpath.2026.10.001

Ⅴ．謝辞

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業（23K24347、24K11405、25K11538）の支援を受けて行われました。

【用語解説】

（注１）糸球体上皮細胞（ポドサイト）：

糸球体を構成する 3 種の細胞の 1 つで、糸球体の最外層に位置し、糸球体の形態の維持、糸球体のバリア機能の維持において最も重要な役割を果たしている細胞です。神経細胞や心筋細胞と同様、生体内で最も分化した細胞の 1 つで増殖能を持っていません。

（注２）スリット膜：

糸球体上皮細胞間に存在する細胞間接着装置で、タンパク尿発症の責任部位です。

本件に関するお問い合わせ先

【研究に関すること】

新潟大学医歯保健学研究科附属腎研究センター腎分子病態学分野

名誉教授　河内　裕（かわちひろし）

助教　内許　玉楓　（うちもとかえで）

E-mail：jinbun@med.niigata-u.ac.jp

【広報担当者】

新潟大学医歯学系総務課

TEL：025-227-2005

E-mail：shomu@med.niigata-u.ac.jp