

3. 国際共同研究

【採択時公表】

3- (1) 全体概要

本欄には、本事業を実施することにより、到達目標へどのように繋げていくのかを、2.に記載した実施体制等を含めて、全体的な概念を図等を使って分かりやすく示した上で、以下に続く3- (2) 研究目的及び到達目標、3- (3) 研究計画・方法の各項目について全体的な概要を簡潔にまとめて記述してください。(図と記述で1頁以内)
 なお、本欄(3- (1))は採択された場合、採択後本会HP等で公表される予定です。

【研究目的および到達目標】

遺伝性腎疾患は、小児の慢性腎疾患(CKD)の原因の大部分を占める難治性の腎疾患である。患者の多くは、若年より透析導入を余儀なくされ、そのQOLは著しく低下する。また、遺伝性腎疾患の病態の大部分は、患者数が極めて多いとされる非遺伝性CKDの病態と類似することに鑑みると、遺伝性腎疾患の病態解明や治療法の開発は急務である。しかし、遺伝性腎疾患を主題とする研究者の絶対数は国際的に見ても少なく、さらには、分子医学の最先端技術や視点を取り入れた研究体制は、全世界どこを見ても整っていない。

これまで、本研究提案グループは、腎臓の発生生物学や病態解析に立脚して、世界をリードする最先端の研究成果を多数生み出してきた。中でも、江良らによる多数の疾患 iPS 細胞の樹立、西中村らによる世界で初めての iPS 細胞からの三次元構造を有するネフロンへの分化、そして甲斐らによる遺伝性腎疾患の病態解析は特筆すべき成果である。そこで、本提案では、腎臓の発生・疾患生物学の英知を集結し、「新」腎臓発生学を確立するとともに、甲斐らが薬学領域で培ってきた国際ネットワークを活用し、難病に対する創薬への展開を目指す。具体的には、熊本大学のグループによる腎臓発生生物学技術、疾患リモデリングとトランスオミクス解析および創薬スクリーニングを基盤とした体制に、海外の研究グループ(炎症シグナルと創薬: Dr. Li, 腎臓発生学: Dr. Perantoni, 組織線維化シグナルと臨床: Dr. Iwakiri)を交え、国際連携ネットワークの双方向の人的交流を行う。なお、本提案では、熊本大学が優位性を発揮し、国際的にも魅力ある研究体制へと強化し、腎臓・疾患リモデリング - 分子発現プロファイリングによる表現型解析 - 発生・疾患メカニズム解明 - 臓器再建・疾患治療という、一連の研究サイクルを完成させ、将来的には、日米研究チームによる遺伝性腎臓病全般を包括した国際連携体制を構築する。

【研究計画・方法】

これまで培ってきた腎臓発生生物学の技術とオミクス解析技術を最大限に活用し、疾患 iPS 細胞を用いた遺伝性腎疾患治療を目指す。以下の研究1-4を研究サイクルとし、本研究計画では、既に進行中のプロジェクト遺伝子腎炎 Alport 症候群をモデルケースとすることで、国際連携研究体制を整備し、他の遺伝性疾患を随時追加し、それぞれ治療薬開発を目指す。

研究1. 幹細胞・モデルマウスを活用した遺伝性腎炎のリモデリング

遺伝性腎疾患モデルの構築を目的に、疾患患者 iPS 細胞樹立を作製する。また、疾患 iPS 細胞を三次元ネフロンへと分化し、病態をリモデリングする。これらと並行し、腎細胞系譜特異的ラベル iPS 細胞を作製し、ネフロンへ分化誘導後、各細胞種特異的な分子発現を解析し、病態形成・発生機構の理解に用いる。

研究2. トランスオミクス解析による患者 iPS 細胞・モデルマウスの分子発現プロファイリング

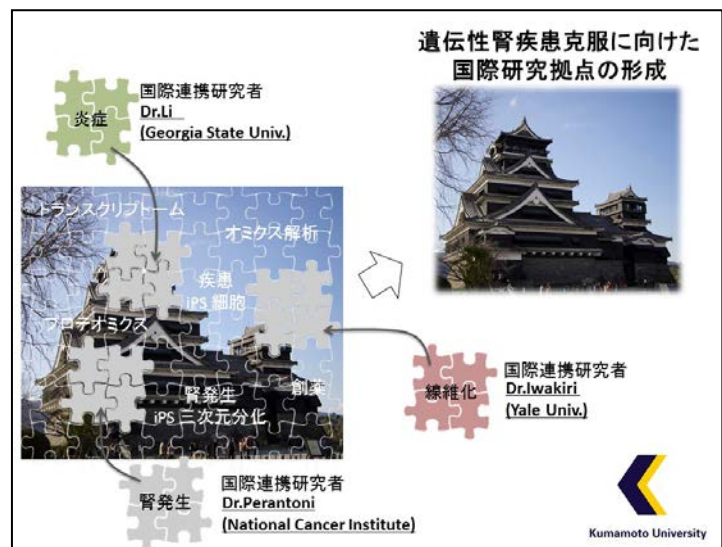
研究1で樹立した疾患 iPS 細胞、細胞系譜特異的ラベル iPS 細胞、遺伝性腎疾患モデルマウスを用いて、プロテオミクス・エピゲノム解析による網羅的な表現型を評価することで、細胞系譜・腎発生機構および腎炎発症・進行機構の解明に向けたデータセットを構築する。

研究3. 細胞系譜・腎発生機構の解明と腎炎発症・進行機構の解明

研究2で得られた分子プロファイリングを基に、腎臓発生・成熟機構とその破綻による病態発症機構の解明および遺伝性腎炎の病態発症・進行機構を解明する。具体的には、遺伝子改変マウス、遺伝子欠損細胞株・iPS 細胞を活用し、腎臓発生および腎病態形成を評価し、創薬標的の同定を目指す。

研究4. 臓器再建・疾患治療に向けた研究

研究1-3の結果を基に、それぞれの疾患 iPS の表現型をハイスループットに評価可能なシステムを適宜構築する。その後、化合物スクリーニングにより治療薬の探索を行う。また、多くの腎疾患に共通する表現型(炎症・線維化)を制御する新規メカニズムの同定とその治療応用をオミクスデータセットおよび炎症・線維化のスペシャリストである海外連携グループと協力し達成する。



※本ページは増やせません。

(平成28年度公募)