

【目的】 近年、世界的に増加する慢性腎臓病（CKD）は、心血管疾患の独立したリスク因子であり、透析治療を含め大きな問題となっている。持続するポドサイト障害は、糸球体硬化そして慢性腎不全へと進行する CKD の共通のメカニズムであり、ポドサイトを標的とした治療開発が望まれている。今回、ポドサイト障害に重要な役割を担っているカルシウム（Ca）シグナルの中でも Ca/カルモジュリン依存性キナーゼに着目し、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群などの難治性腎疾患におけるその役割と、治療ターゲットとなり得るか否かについて検証した。また、治療有効性の向上や副作用の軽減を目的に、ドラッグデリバリーシステムを使用した細胞標的治療の開発や腎疾患への臨床応用も望まれているが、現在までのところ実現に至っていない。我々は、ループス腎炎における有効性を報告したポドサイト標的治療としてのネフリン抗体コートナノ粒子につき、難治性ネフローゼ症候群における有用性を検討した。

【方法】 ヒト巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）患者における Ca/カルモジュリン依存性キナーゼ（CaMK）各分子の発現の評価を、腎生検検体を用いて行った。また、ポドサイト特異的 *CaMK4* 欠損マウス、*CaMKK*（CaMK キナーゼ）欠損マウス、野生型マウスに、FSGS マウスモデルであるアドリアマイシン誘導性腎障害モデルを作製し、CaMK 各分子の発現の変化、尿蛋白の程度の評価を行った。同 FSGS マウスモデルに対して、CaMK4 阻害薬を封入したナノ粒子に抗ネフリン抗体をコートし、腹腔内投与を行った。

【結果】 ヒト FSGS 患者では、ポドサイト上における CaMKK、CaMK4 発現は上昇していたが、CaMK2 の発現上昇を認めなかった。ポドサイト特異的 *CaMK4* 欠損マウスにおいてアドリアマイシンにて腎障害を誘導したが、野生型に比して尿蛋白を認めなかった。CaMK4 の活性化に必須の *CaMKK* を欠損させたマウスにおいては、有意差はないものの逆に悪化する傾向がみられた。ネフリン抗体をコートしたナノ粒子に CaMK4 阻害薬を封入したものをアドリアマイシン誘導性のマウスモデルに投与すると、同量のフリーの CaMK4 阻害薬を投与した群に比して有意に蛋白尿を減少させた。

ポドサイトにおける CaMKK-CaMK4 シグナル

