



## Identification of three distinct cell populations for urate excretion in human kidneys



東京慈恵会医科大学 SI 医学応用研究センターおよび  
臨床検査医学講座/奈良県立医科大学未来基礎医学

坂口 義彦

(2024 年度 第 15 回日本生理学会入澤宏・彩記念  
JPS 優秀論文賞 (入澤賞)/  
2024 年度 第 18 回日本生理学会細胞と分子生理/  
上皮膜研究グループ JPS 優秀論文賞)

この度、私たちの論文が「日本生理学会 入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞 (入澤賞)」および「細胞と分子生理/上皮膜研究グループ JPS 優秀論文賞」に選定されましたこと、大変光栄に存じます。選考に携わってくださった先生方をはじめ、日本生理学会の関係者の皆様にご心より御礼申し上げます。このような名誉ある二つの賞を賜り、誠に嬉しく思っております。本稿では、受賞論文の内容について紹介させていただきます。

私たちヒトを含む多細胞生物にとって、体液組成の恒常性維持は生命活動の根幹をなす重要な機構です。その調節において中心的な役割を果たすのがトランスポーターなどの膜輸送体です。トランスポーターは、極性細胞を通じて一方向に物質を選択的に輸送する「経細胞的ベクトル輸送」に関与し、体内外あるいは体内の異なるコンパートメント間 (例: 血管内と臓器実質) における濃度勾配の形成を担っています。このベクトル輸送は、Apical 側と Basolateral 側という 2 種類の細胞膜を介した少なくとも 2 回の輸送を必要とし、それぞれに対応するトランスポーターが同一細胞内で求められます。

近年、一細胞レベルで細胞内 mRNA の発現を網羅的に定量できる技術、すなわち single-cell RNA-sequencing (scRNA-seq) および single-nucleus

RNA-sequencing (snRNA-seq) が急速に進展してきました。ちょうど、コロナ禍であったという事や臨床研修中で物理的に研究室に通うのが難しかった事情も後押しし、私は、この技術に興味を持ちました。共著者の専門家の先生方と議論を繰り返し、私たちは、scRNA-seq/snRNA-seq データから得た各細胞に発現するトランスポーターの情報をを用いて、Apical 側から Basolateral 側への輸送、あるいはその逆方向という一細胞レベルでの経細胞的ベクトル輸送の方向性を推定するフレームワークを新たに提案しました。

腎臓は、物質の再吸収 (体外→体内) および分泌 (体内→体外) という双方向のベクトル輸送を巧みに組み合わせ、体内環境の恒常性を維持しています。中でも、プリン体の最終代謝物である尿酸の恒常性維持には、トランスポーターの働きが重要です。尿酸の恒常性維持には少なくとも 11 種類のトランスポーターが関与し、そのしくみは極めて複雑です。そこで私たちは、今回開発したフレームワークを、高齢男性のヒト腎生検サンプルから得られた snRNA-seq の公開データセットに適用しました。その結果、尿酸の再吸収および分泌に関与する細胞の数や、それぞれの細胞群におけるトランスポーターの発現プロファイルを明らかにすることができました。

本研究で使用したデータは、米国国立生物工学情報センター (NCBI) が運営する公共データベース「Gene Expression Omnibus (GEO)」に登録されたものであり、誰でも自由に利用可能です。研究を開始した当初は、ヒト腎臓に関する scRNA-seq/snRNA-seq データはごくわずかでしたが、現在ではその数は指数関数的に増加しています。今回は、高齢男性の健常者に限定したデータに基づき解析を行いました。今後は1) ヒトを含む一部の霊長類は進化の過程で尿酸分解酵素を喪失していること・2) 血中尿酸値に性差が存在すること・3) 尿酸は痛風、慢性腎不全、新血管障害など多くの疾患のリスク因子とされていることなどを考慮した比較解析の重要性が増していくと考えられます。これらを踏まえ、年齢差・性差・種差・疾患の有無といったメタデータを取り入れた解析が、トランスポーターのプロファイルの変化が年齢・性別・種・疾患といったファクターでどのように変化し、尿酸の動態に影響を与えるの

かについてのより深い理解に繋がると期待されま

す。  
最後に、これまでご指導くださった先生方にご  
の場をお借りして深く感謝申し上げます。本受賞  
を励みに、今後もより一層、興味深く意義のある  
研究を推進してまいります。

#### 略歴

|             |  |
|-------------|--|
| 2021年       | 奈良県立医科大学医学部医学科<br>卒業                       |
| 2021年-2023年 | 天理よろづ相談所病院 ジュニア<br>レジデント                   |
| 2022年-2023年 | 東京慈恵会医科大学 見学生                              |
| 2023年-現在    | 筑波大学グローバル教育院<br>ヒューマニクス学位プログラム<br>5年一貫博士課程 |
| 2025年-現在    | 日本学術振興会特別研究員<br>(DC1)                      |