



東北大学



東北メディカル・メガバンク機構
TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION



2016年 10月 25日

東北大学 大学院医学系研究科
東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

腎臓病が進行するしくみを解明

～慢性腎臓病の進行を防ぐ治療薬の開発に期待～

東北大学の柁津昌広 助教(東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門)、相馬友和 研究員(大学院医学系研究科医化学分野・現 米国ノースウエスタン大学)、鈴木教郎 准教授(大学院医学系研究科酸素医学分野)、山本雅之 教授(同医化学分野・東北メディカル・メガバンク機構長)らのグループは、腎臓が障害をうけると発生する「酸化ストレス[※]」が、腎臓病を悪化させ、慢性腎臓病の発症・進行につながることを明らかにしました。また、マウスを用いた実験から、障害を受けた後に酸化ストレスへの抵抗性を高める薬を飲むことにより、腎臓病の進行を抑えることができることが示されました。この研究結果により、わが国の成人の8人に1人が発症する慢性腎臓病の発症・進行を抑えるための新たな治療法の実現に繋がることを期待されます。

本研究結果は、米国東部時間2016年10月24日に国際腎臓学会誌のオンライン版で公開されました。

【研究の背景】

腎臓は私たちのからだの中に老廃物が蓄積しないように、血液中の老廃物をろ過して、尿として体外に出す役割を持っています。腎臓が長期間はたらかなくなった状態を慢性腎臓病といい、わが国の成人の8人に1人の割合で発症する国民病となっています。慢性腎臓病は、からだの中に老廃物や毒素が溜まり、心臓病や脳卒中につながる難病です。また、血液透析などの「腎代替療法」が必要となり、医療費を高騰させます。慢性腎臓病の発症や進行を防ぐことは医学の大きな1つの課題となっていますが、これまでに慢性腎臓病の特効薬は開発されておられません。

敗血症、大出血、心臓病などの重い病気や、血管の手術により、腎臓に入る血液の量が乱高下した結果、急に腎臓のはたらきが悪くなることがあります。このような「急性腎障害」に対して、適切な治療を施すことにより、一時的に腎臓のはたらきが改善されます。しかし、高血圧や糖尿病といった生活習慣病の影響が存在する場合、障害が徐々に進行し、最終的には慢性腎臓病と診断されることが少なくないことがわかってきました(図1)。

活性酸素種などの細胞を損傷させる分子が蓄積した状態を「酸化ストレス」と呼びますが、急性腎障害では、酸化ストレスが大量に発生し、腎臓を徐々に障害することが指摘されていました。また、急性腎障害の治療では、酸化ストレスを消滅させることが難しいと考えられています。本研究では、急性腎障害の段階で、病態進行の元凶となる酸化ストレスを減らすことができれば、慢性腎臓病への進行を予防できるのではないかと考え、マウスを用いた実験にとりくみました。

【今回の発見】

マウスに手術を施し、急性腎障害を起こすと、2週間で慢性腎臓病のような病態を生じます。本研究グループでは、酸化ストレスを消去する能力の高い遺伝子改変マウスを作出しており、この遺伝子改変マウスでは、同様の手術を施しても、慢性腎臓病の病態が軽度であることを発見しました。次に、急性腎障害を生じたマウスに酸化ストレスへの抵抗性を高める薬剤を飲ませました。その結果、急性腎障害を起こした後、1日目から5日目の間に薬を飲ませることで、2週間後の慢性腎臓病への進行が抑えられることがわかりました。一方、急性腎障害を起こしてから、7日目以降に薬を飲ませても、慢性腎臓病の病態は改善されませんでした(図2)。

【今後の展開と応用への期待】

本研究により、酸化ストレスが腎臓病を進行させる原因となることがわかりました。また、急性腎障害となった後の早い時期に、酸化ストレスへの抵抗性を高めることによって、慢性腎臓病への進行を抑制できることが示されました。

慢性腎臓病は心臓や脳の血管障害をきたし、私たちの健康を脅かす疾患です。また、医療費高騰にも大きく影響しています。本研究でマウスに投与した薬剤と同様の薬剤について、すでに腎臓病に対する臨床試験が行われております。今回の研究成果は、慢性腎臓病の発症・進行を防ぐための新薬開発に大きく貢献すると考えられます。

なお、本研究は文部科学省科学研究補助金の支援を受けて行われたものです。

【参考】

※酸化ストレス: 活性酸素種などの細胞に傷をつける分子が細胞内に溜まった状態。本研究グループでは、Nrf2 というタンパク質が酸化ストレスを除去する重要な役割を担っていることを世界に先駆けて発見し、研究を進めている。今回の研究で用いた「酸化ストレスへの抵抗性を高める薬剤」は Nrf2 を活性化することにより酸化ストレスを減少させる。

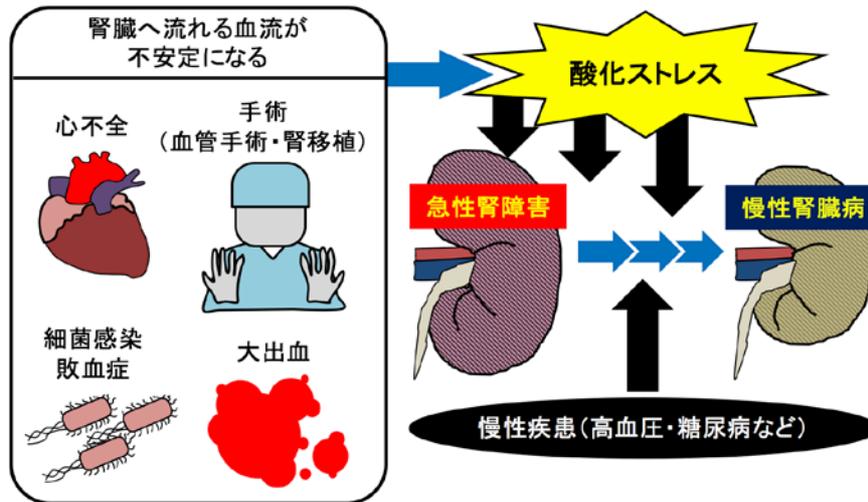
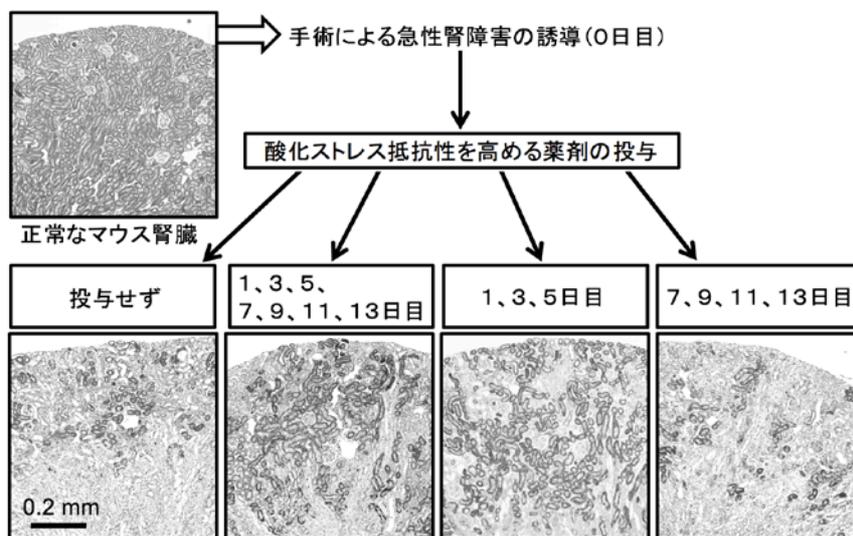


図 1: 酸化ストレスによる急性腎障害から慢性腎臓病への進行(研究背景)

急性心不全や敗血症、大出血などにより、腎臓へ流れる血流が不安定になると、急激に大量の酸化ストレスが生み出され、腎臓を損傷します(急性腎障害)。急性腎障害は、高血圧や糖尿病などの生活習慣病を含む様々な慢性疾患を伴う場合、徐々に進行し、慢性腎臓病に至ります。さらに進行すると、心臓病や脳血管病を起こしたり、血液透析が必要となることがあります。



14日目の腎臓組織解析結果(色の薄くなった部分が障害部分)
1, 3, 5日目に薬剤投与すると障害が軽減された。

図 2: 酸化ストレスを沈静化することによる慢性腎臓病の発症・進行の抑制(研究成果)

マウスに急性腎障害を起こすと、2週間後に慢性腎臓病に進行します。急性腎障害を生じたマウスに酸化ストレスへの抵抗性を高める薬剤を飲ませました。その結果、急性腎障害を起こした後、1日目から5日目の間に薬を飲ませることで、慢性腎臓病への進行が抑えられることがわかりました。一方、急性腎障害を起こしてから7日目以降に薬を飲ませても、慢性腎臓病の病態は改善されませんでした。

【論文名】

Transcription factor Nrf2 hyperactivation in early-phase renal ischemia-reperfusion injury prevents tubular damage progression. (腎臓の虚血再灌流障害初期における転写因子 Nrf2 の活性化は尿細管障害の進展を抑制する)

【著者名】

Masahiro Nezu (柘津昌広), Tomokazu Souma (相馬友和), Lei Yu, Takafumi Suzuki, Daisuke Saigusa, Sadayoshi Ito, *Norio Suzuki (鈴木教郎), *Masayuki Yamamoto (山本雅之)

*責任著者

【掲載予定誌】

Kidney International (キドニー・インターナショナル)

ネイチャー・パブリッシンググループ(NPG)が出版する国際腎臓学会(ISN)の公式学術誌
2015年のインパクトファクターは7.68

【お問い合わせ先】

<研究内容に関すること>

東北大学 大学院医学系研究科・酸素医学分野

准教授 鈴木 教郎(すずき のりお)

Tel:022-717-8206 Fax:022-717-8090

E-mail:sunorio@med.tohoku.ac.jp

<報道担当>

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)

広報・企画部門

長神 風二(ながみ ふうじ)

Tel:022-717-7902 Fax:022-717-7903

E-mail:f-nagami@med.tohoku.ac.jp

東北大学 大学院医学系研究科・医学部 広報室

稲田 仁(いなだ ひとし)

Tel:022-717-7891 Fax:022-717-8187

E-mail:pr-office@med.tohoku.ac.jp