



東北大学



平成21年10月30日

報道機関 各位

東北大学大学院医工学研究科
東北大学大学院医学系研究科
慶應義塾大学先端生命科学研究科

慢性腎臓病の悪化を防ぐ新たな治療法の開発

—タンパク質 OATP-R を標的にした、スタチン内服による尿毒症物質の排泄促進が効果をあげる—

東北大学大学院医工学研究科・医学系研究科の阿部高明教授と慶應義塾大学先端生命科学研究科（山形県鶴岡市、富田勝所長）の曾我朋義教授らの研究グループは共同で、今まで根本的な治療のなかった慢性腎臓病の新たな治療ターゲットタンパク質 OATP-R を腎臓で発見しました。OATP-R は体内に蓄積する尿毒症物質を体外にくみ出す働きがありますが、腎不全時には機能が下がっています。研究グループは OATP-R の機能を上昇させる薬が抗高脂血症薬のスタチン類であることを見出し、スタチンを適切に内服することで OATP-R タンパク質が増加して尿毒症物質を体外にくみ出すことができるようになり、臓器障害が改善することを発見しました。本研究により腎不全の進行を抑制し透析導入にいたるのを遅らせる新たな治療法が開発されました。

なお、本研究は独立行政法人科学技術振興機構「産学共同シーズイノベーション育成ステージ化事業」の支援を受けた成果です。

【背景と概要】

腎不全と腎透析を受ける患者の数は年々増加の一途を辿っており毎年3万人以上が新たに透析導入されている。また現在人口の1割近くは慢性腎臓病であると言われている（隠れ腎臓病、図1）^{*1}。腎機能の悪化に伴い尿毒症物質^{*2}の蓄積がおこり更に腎臓の障害をおこす悪性サイクル（図2）が問題となっており尿毒症物質の排泄システムの構築が急がれている。現在多くの尿毒症物質が報告されているが、腎不全物質排泄の正確なメカニズムについてはこれまであまり知られていなかった。

研究グループは2004年にヒト腎臓の物質排泄において重要な役割を担う輸送タンパク質^{*3}遺伝子「OATP-R」（図3）を発見したが、腎不全時にはその発現量は低下しているため薬物や腎不全物質の排泄がなされなくなる（図4）。

今回OATP-Rを腎臓のみに発現させた遺伝子改変ラットを作製し腎不全を起こさせ網羅的メタボローム解析^{*4}を用いて検討した結果、OATP-R発現ラットは腎臓からの尿毒症物質の排泄が促されており、血圧の正常化（図5）や腎臓内の炎症改善効果、心肥大の抑制が確認され、生存率が向上する傾向（図5）が認められた。

そこで研究グループはOATP-Rを腎臓で増強させる薬剤を探索したところ高脂血症薬であるスタチン^{*5}に同様の効果があることを見つけた（図5）。

従って本研究により慢性腎不全患者へのスタチン等のOATP-R増強剤の投与により尿毒症物質を体外にくみ出すことで腎不全患者の腎障害の進行を抑制し透析導入時期を遅らせる新たな治療法が見つかった（図6）。

【今後期待できる成果】

現在の慢性腎臓病の治療は高血圧治療と蛋白尿是正が主眼となっている。また治療に使われているステロイド、免疫抑制薬は本来は腎臓の薬ではなく副作用も大きい。

一方、高脂血症薬スタチンは既に臨床で用いられており副作用も軽微である。従って現在の慢性腎臓病の治療とスタチン組み合わせる事でOATP-Rトランスポーターを標的とした新たな慢性腎臓病治療法を作り出した。

【発表誌】

Journal of American Society of Nephrology : アメリカ腎臓学会誌

【論文名】

SLCO4C1 transporter eliminates uremic toxins preventing hypertension and renal inflammation

和訳：ヒト腎臓に特異的に発現しているトランスポーター〔輸送体〕は腎不全物質を排泄し血圧や腎臓の炎症を抑制する

【研究者】

東北大学大学院医工学研究科・東北大学大学院医学系研究科 教授 阿部高明
慶應義塾大学先端生命科学研究所 教授 曾我朋義

【問い合わせ先】

阿部 高明 (アベ タカアキ)

東北大学大学院医工学研究科・東北大学大学院医学系研究科 教授

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

TEL: 022-717-7163, FAX: 022-717-7168

E-mail: takaabe@mail.tains.tohoku.ac.jp

曾我 朋義 (ソガ トモヨシ)

慶應義塾大学先端生命科学研究所 教授

〒997-0052 山形県鶴岡市覚岸寺水上246-2

TEL: 0235-29-0528, FAX: 0235-29-0574

E-mail: soga@sfc.keio.ac.jp

<報道担当>

長神 風二 (ナガミ フウジ)

東北大学大学院医学系研究科広報室

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1

TEL: 022-717-7908 FAX: 022-717-8187

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

【用語説明】

(※1) 慢性腎臓病（CKD）

わが国では日本腎臓学会によると、20歳以上の一般住民において1割の人口に認められる疾患であり日常臨床で遭遇する頻度の大変高い新たな国民病である。

腎機能が悪ければ悪いほど（CKDのステージが進むほど心血管疾患CVDの発症リスクや死亡や総入院の相対危険が高くなる）が大規模疫学調査によって明らかになっている。CKDはわが国において健康を脅かす重要な症候群である。

(※2) 尿毒症物質

強い毒性を示す尿毒症物質は正常であれば腎臓から体外に排出されるが、腎不全時にはこの排出が低下するため体内に蓄積し尿毒症を引き起こす。そのため腎不全時には透析によりこれらの物質を血液中から取り除く必要がある。しかしながら現在一般的に行われている血液透析は血液中の物質の分子サイズで単純に分けているため、透析では完全に除去できない尿毒症物質が体内に蓄積してしまい、各種合併症を引き起こす。そのために尿毒症物質を特異的に排出する新たなシステムの構築が望まれている。

(※3) 輸送タンパク質

輸送タンパク質は細胞膜に発現し、生理活性物質や薬物、毒物などの細胞内への取込あるいは細胞外への排出という機能を有する。全ての細胞は細胞膜に覆われているため、物質の細胞内外への移動は、細胞膜に発現する輸送タンパク質によって制御されている。

(※4) メタボローム解析

細胞の代謝活動によって作り出された代謝物質である糖、有機酸、アミノ酸など数千種に及ぶ分子の働きを、液体クロマトグラフィーと質量分析装置を組み合わせる網羅的かつ包括的に解析する方法。発表者の一人、曾我朋義教授（慶應義塾大学）は世界的権威。

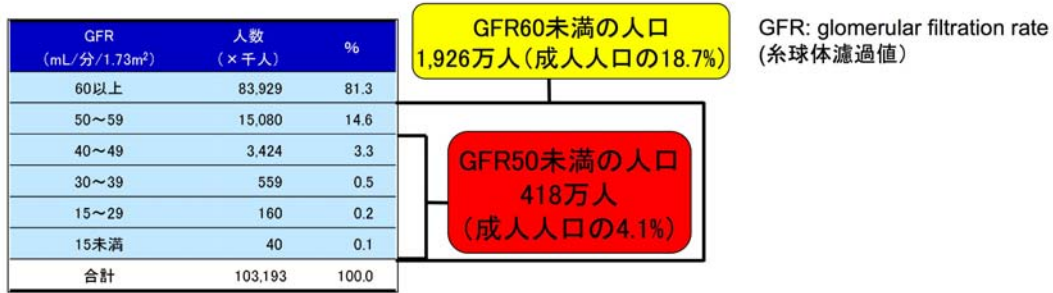
(※5) スタチン

スタチンは肝臓にあるHMG-CoA還元酵素の働きを阻害することによって、血液中のコレステロール値を低下させる薬物である。1973年に日本の遠藤章らによって最初のスタチンであるメバスタチンが発見されて以来、様々な種類のスタチンが開発され、高コレステロール血症の治療薬として世界各国で使用されている。近年の大規模臨床試験により、スタチンは高脂血症患者での心筋梗塞や脳血管障害の発症リスクを低下させる効果があることが明らかにされている。

【補足資料説明】

図1 慢性腎臓病（CKD）

慢性腎臓病（CKD:chronic kidney disease）は成人人口の18%を占める心血管事故、死亡の独立した危険因子である



$$\text{estimated GFR} = 194 \times \text{血清Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} (\times 0.739 \text{ 女性の場合})$$

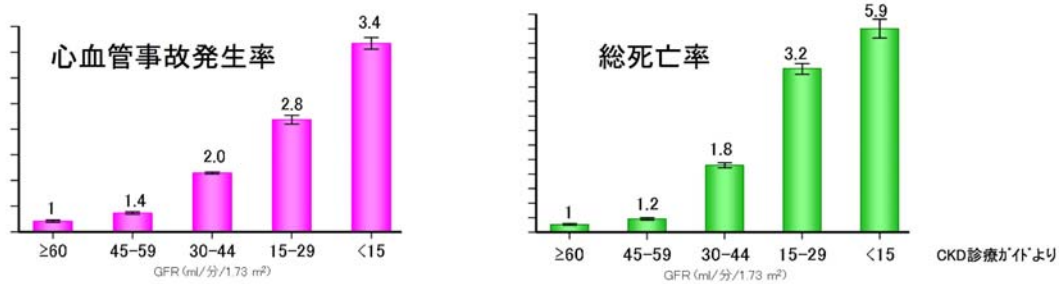


図2 腎不全の悪性サイクル

腎病変進行の悪循環

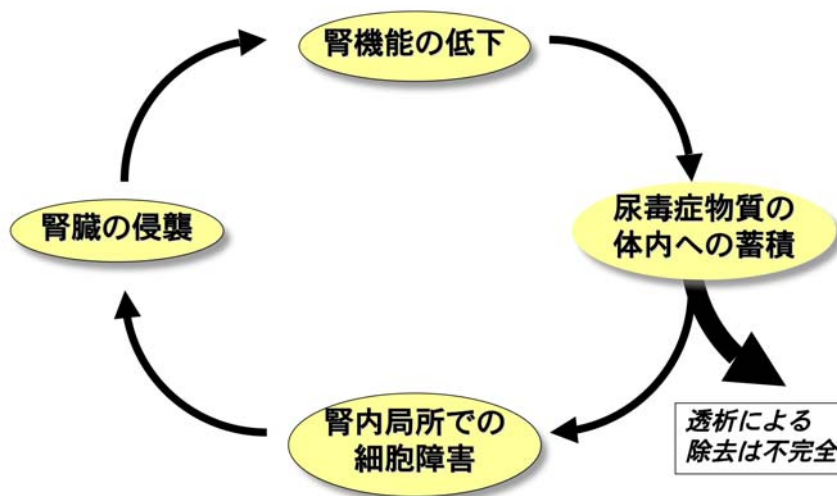


図3 遺伝子OATP-Rの構造

OATP-Rは腎臓の細胞膜を12回貫通する状態で発現し、ジゴキシンを含めた薬物を通過させる「門」の役割をはたす。

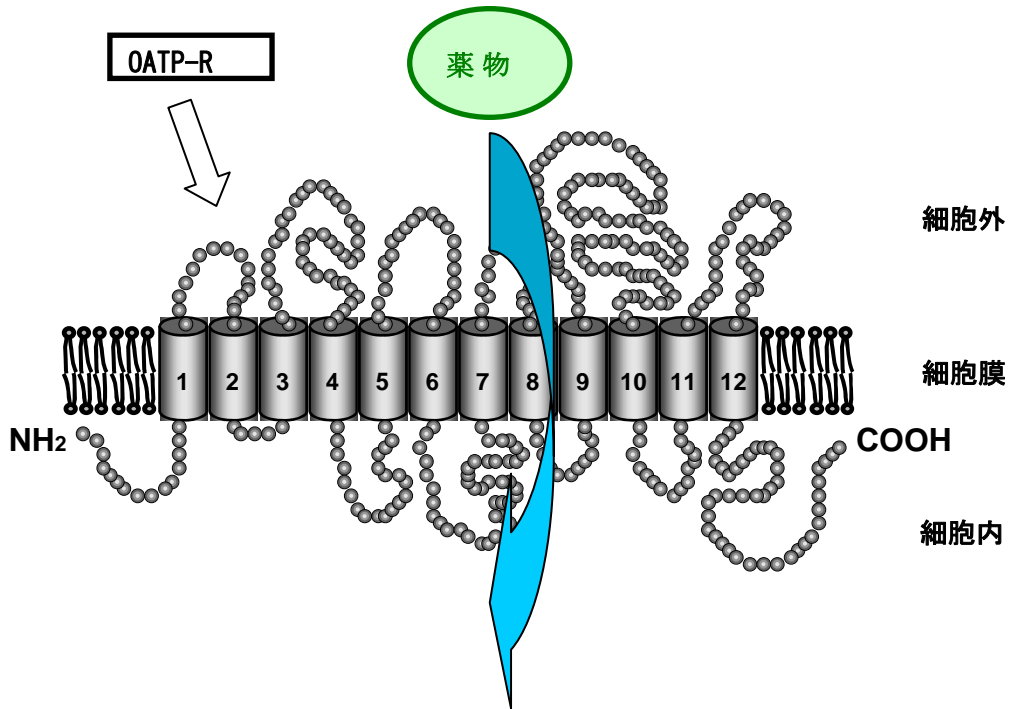


図4 腎不全の模式図

OATP-Rは、血中を流れる腎不全物質を尿に排出する過程の入り口を担う。尿細管細胞に取り込まれた腎不全物質は、出口として多剤耐性遺伝子 (MDR1) により尿管に排出される。腎不全時には入り口のOATP-R蛋白質の発現が低下しているが、出口のMDR蛋白質は減少していない。

腎不全時のOATP-Rの発現と蓄積

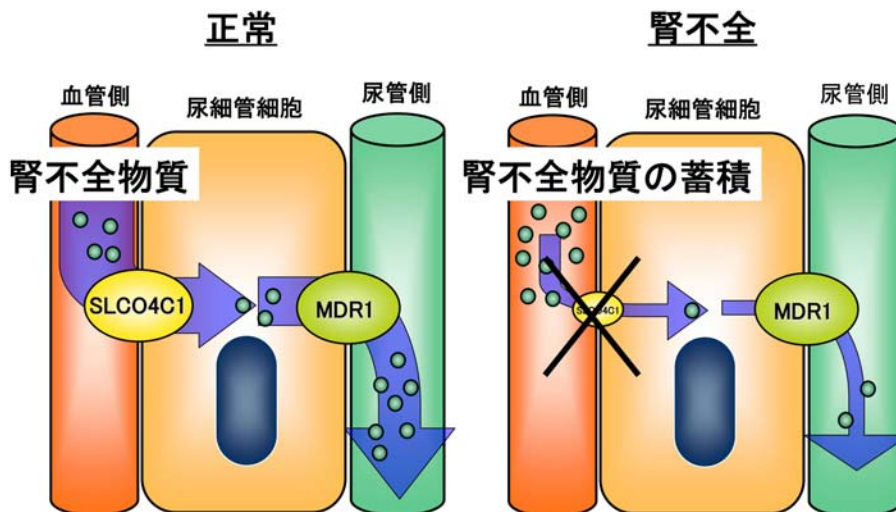


図5 血圧と予後の経過

ヒト OATP-R トランスジェニックラットの解析

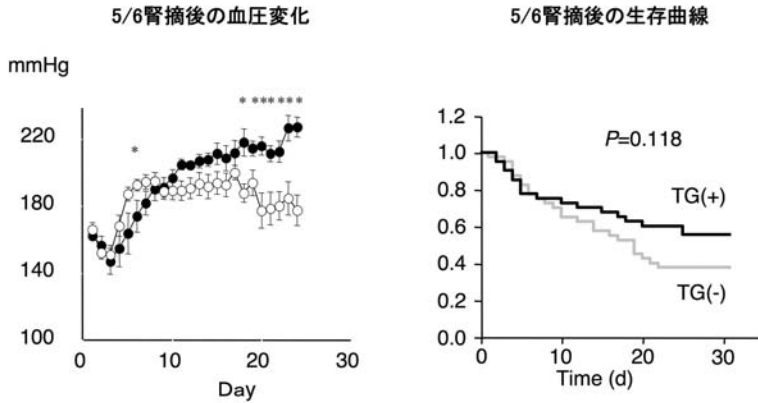


図6 尿毒症物質

正常の人体には検出されない物質が腎不全時には蓄積してくる。たとえばトランスアコニット酸は植物のひえの一種“イヌビエ”に含まれウンカから食べられないように植物に蓄積されている接触拒否物質である。この物質は細胞の呼吸（TCA回路）を止める毒であり、腎不全時に蓄積してくる。これら物質の排泄をスタチンが促進する。

トランスアコニット酸

