



シリーズ名

慢性腎臓病対策としての腎間質線維化予防に関する研究

所属・役職・氏名

泌尿器病態学・教授・仲谷 達也 (NAKATANI, Tetsuya)

<要旨>

わが国の平成 28 年の死亡原因 (厚生労働省人口動態調査) で腎不全は 7 位に過ぎないが、死因 2 位の心疾患や 4 位の脳血管疾患での死亡プロセスに慢性腎臓病が強く関与していることは周知の事実である。

慢性腎臓病の基礎的なメカニズムとして腎間質線維化が大きなウェイトを占めており、腎間質線維化は進行性腎障害の予後規定因子として重要である。また、腎間質線維化では局所での単球・マクロファージ浸潤を伴う間質の炎症が先行することから、炎症抑制がその発症進展を防ぐ意味で重要であることを、私たちはこれまで種々の慢性腎障害モデルで示してきた。

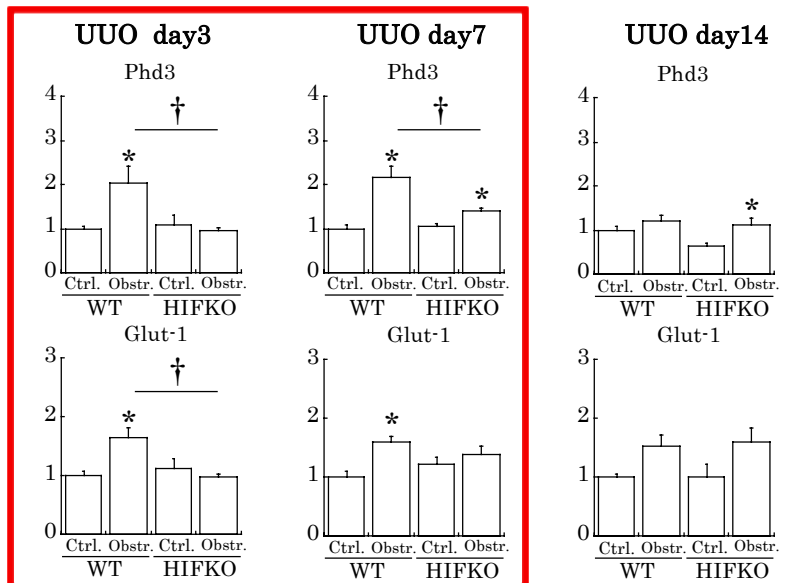
そして、最近では腎線維化と低酸素誘導因子 HIF-1 との関連について研究を展開している。

<研究シリーズ説明>

組織の線維化の過程においては線維化進展と抑制に関わる幾つかの系が複雑に絡み合っており線維化の進展に関与している。腎臓において、低酸素により誘導される転写因子である低酸素誘導因子 (HIF) は急性および慢性腎障害の病変形成に関与することが知られている。私たちの研究は腎線維化の発症・進展における HIF-1 依存性の遺伝子発現および HIF-1 の線維化における役割をマウスの腎線維化モデルを用いて検討している。

Cre-loxP システムを用いてタモキシフェン誘導的に HIF-1α 遺伝子を全身性に欠損させたマウス (Ubc-CreHIF-1 flox/flox マウス) において、進行性腎線維化を発症する片側尿管閉塞 (unilateral ureteral obstruction: UUO) モデルを作成し、HIF-1 欠損に伴う線維化関連遺伝子の発現および腎線維化病変の発症進展に対する影響を検討した結果、UUO により collagen I 遺伝子発現の上昇に伴い腎線維化病変は 3 日、7 日、14 日で進行した。図に示すように HIF 標的遺伝子である prolyl hydroxylase-3 (PHD3) や glucose transporter-1 (GLUT1) の遺伝子発現は UUO 後 3 日、7 日においてのみ UUO 腎で上昇し、これらの変化が HIF-1 依存性であることを明らかにした。同じく HIF 標的遺伝子で線維化促進作用がある plasminogen activator inhibitor (PAI-1), connective tissue growth factor (CTGF) の遺伝子発現は全経過において亢進し、また lysyl oxidase like-2 (LOXL2), transglutininase-2 (TGM2) の遺伝子発現も UUO 後 3 日、7 日目では上昇を認めた。HIF-1 欠損はこれらの発現亢進を 3 日目においてのみ抑制した。さらに UUO 腎で認められた collagen I 遺伝子発現の上昇も 3 日目においてのみ有意に抑制され、腎線維化の程度も抑制傾向が認められた。以上の結果は、腎線維化モデルを用いた検討より腎線維化病変形成時には HIF-1 の活性化が認められるが、その活性化は線維化の進行と共に減弱すること、HIF-1 依存的な線維化促進因子の遺伝子発現の亢進ならびに腎線維化への関与は線維化発症早期に限られることが初めて明らかにしたものと、私たちは考えている。

HIF 標的遺伝子 Phd3とGlut-1



のみ有意に抑制され、腎線維化の程度も抑制傾向が認められた。以上の結果は、腎線維化モデルを用いた検討より腎線維化病変形成時には HIF-1 の活性化が認められるが、その活性化は線維化の進行と共に減弱すること、HIF-1 依存的な線維化促進因子の遺伝子発現の亢進ならびに腎線維化への関与は線維化発症早期に限られることが初めて明らかにしたものと、私たちは考えている。

<アピールポイント>

わが国で罹患患者が 1. 100 万人以上と推計される慢性腎臓病は国民健康面から、そして国家財政面でも社会的に注目を集め、その機序を解明し、対策を立案することは医学的にも社会経済学的にも意義深い。

私たちは原疾患に関わらず、慢性腎臓病から透析・移植に陥る際に辿る共通した病態である腎間質線維化に着目し、そのメカニズムと線維化抑制に関する研究を通じて新たな慢性腎臓病治療の開発を目指して取り組んできた。

<利用・用途・応用分野>

腎代替療法(血液透析・腎臓移植)必要患者の減少・国民医療費の削減

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. Iguchi T, Tamada S, Kato M, Yasuda S, Yamasaki T, **Nakatani T**. Enzalutamide versus flutamide for castration-resistant prostate cancer after combined androgen blockade therapy with bicalutamide: study protocol for a multicenter randomized phase II trial (the OCUU-CRPC study). *BMC Cancer*. 2019 Apr 11;19(1):339.
2. Tamada S, Iguchi T, Kato M, Yasuda S, Yamasaki T, **Nakatani T**. Second-line treatment after sunitinib therapy in patients with renal cell carcinoma: a comparison of axitinib and mammalian target of rapamycin inhibitors. *Oncotarget*. **2018** Dec 11;9(97):37017-37025.
3. Tamada S, Iguchi T, Kato M, Asakawa J, Kita K, Yasuda S, Yamasaki T, Matsuoka Y, Yamaguchi K, Matsumura K, Go I, Ohmachi T, **Nakatani T**. Time to progression to castration-resistant prostate cancer after commencing combined androgen blockade for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Oncotarget*. **2018** Dec 11;9(97):36966-36974.
4. Kosoku A, Uchida J, Nishide S, Kabei K, Shimada H, Iwai T, Kuwabara N, Maeda K, Naganuma T, Kumada N, Takemoto Y, Ishihara T, Shintani A, **Nakatani T**. ABO-incompatible kidney transplantation as a renal replacement therapy-A single low-volume center experience in Japan. *PLoS One*. **2018** Dec 31;13(12):e0208638.
5. Shimizu Y, Tamada S, Kato M, Takeyama Y, Fujioka M, Kakehashi A, **Nakatani T**, Wanibuchi H, Gi M. Steroid sulfatase promotes invasion through epithelial-mesenchymal transition and predicts the progression of bladder cancer. *Exp Ther Med*. **2018** Dec;16(6):4463-4470.
6. Shimizu Y, Tamada S, Kato M, Hirayama Y, Takeyama Y, Iguchi T, Sadar MD, **Nakatani T**. Androgen Receptor Splice Variant 7 Drives the Growth of Castration Resistant Prostate Cancer without Being Involved in the Efficacy of Taxane Chemotherapy. *J Clin Med*. **2018** Nov 16;7(11). pii: E444.
7. Minami A, Tanaka T, Otoshi T, Kuratsukuri K, **Nakatani T**. Hyperbaric oxygen significantly improves frequent urination, hyperalgesia, and tissue damage in a mouse long-lasting cystitis model induced by an intravesical instillation of hydrogen peroxide. *Neurourol Urodyn*. 2019 Jan;38(1):97-106.
8. Kosoku A, Uchida J, Kabei K, Nishide S, Shimada H, Iwai T, Kuwabara N, Naganuma T, Maeda K, Kumada N, Takemoto Y, **Nakatani T**. Favorable Outcomes of Elderly ABO-Incompatible Kidney Transplantation-Pilot Single Center Experience. *Urol Int*. **2018**;101(4):459-466.

9. Asakawa J, Iguchi T, Tamada S, Ninomiya N, Kato M, Yamasaki T, **Nakatani T**. Treatment outcomes of ureteral stenting for malignant extrinsic ureteral obstruction: a comparison between polymeric and metallic stents. *Cancer Manag Res*. **2018** Aug 28;10:2977-2982.
10. Uchida J, Iwai T, **Nakatani T**. Introduction of everolimus in kidney transplant recipients at a late posttransplant stage. *World J Transplant*. **2018** Sep 10;8(5):150-155.
11. Uchida J, Iwai T, Nishide S, Kabei K, Kuwabara N, Naganuma T, Kumada N, Takemoto Y, **Nakatani T**. Pilot Conversion Study From Mycophenolate Mofetil to Everolimus in Stable ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipients: Analysis of 1-Year Follow-Up Data. *Exp Clin Transplant*. 2019 Apr;17(2):190-195.
12. Uchida J, Nishide S, Kabei K, Shimada H, Kosoku A, Iwai T, Kuwabara N, Naganuma T, Kumada N, Takemoto Y, **Nakatani T**. Effect of Age on Conversion to Everolimus with Calcineurin Inhibitor Minimization at A Late Post-Transplant Stage. *Urol J*. **2018** Sep 26;15(5):266-271.
13. Tanaka T, Minami A, Tashiro K, Yoshida N, Tohda A, Yamakoshi Y, Yasumoto R, Sugita S, **Nakatani T**. Urine miR-21-5p as a potential biomarker for predicting effectiveness of tadalafil in benign prostatic hyperplasia. *Future Sci OA*. **2018** Mar 15;4(6):FSO304.
14. Tamada S, Iguchi T, Yasuda S, Kato M, Yamasaki T, **Nakatani T**. The difference in the survival rate of patients with metastatic renal cell carcinoma in the intermediate-risk group of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center criteria. *Oncotarget*. **2018** Jun 12;9(45):27752-27759.
15. Tamada S, Ebisu K, Yasuda S, Kato M, Ninomiya N, Yamasaki T, Iguchi T, **Nakatani T**, Watanabe Y. Kamikihito improves cancer-related fatigue by restoring balance between the sympathetic and parasympathetic nervous systems. *Prostate Int*. **2018** Jun;6(2):55-60.
16. Shimizu Y, Iguchi T, Tamada S, Yasuda S, Kato M, Ninomiya N, Yamasaki T, **Nakatani T**. Oncological outcomes classified according to metastatic lesions in the era of molecular targeted drugs for metastatic renal cancer. *Mol Clin Oncol*. **2018** Jun;8(6):791-796.
17. Takeyama Y, Kato M, Nishihara C, Yamasaki T, Iguchi T, Tamada S, Kuratsukuri K, **Nakatani T**. Comparison of efficacy and toxicity of second-line combination chemotherapy regimens in patients with advanced urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol*. **2018** Oct;23(5):944-950.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/urology/>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード

慢性腎臓病、慢性腎不全、腎間質線維化、腎臓移植、血液透析、