

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15857

研究課題名(和文)慢性腎臓病におけるPIGFとsFlt-1の発現不均衡に関する機序の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of imbalance between PIGF and sFlt-1 in chronic kidney disease

研究代表者

中田 康紀(NAKADA, YASUKI)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：70812379

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文): 慢性腎臓病患者では心血管疾患が、逆に心疾患患者では腎機能低下が予後に大きな影響を与えている。この心腎連関の機序の一つとして、動脈硬化を促進する胎盤増殖因子(PIGF)とPIGFに拮抗的に働く可溶性Flt-1(sFlt-1)の発現不均衡がある。

本研究では既存薬剤である球形吸着炭AST-120の投与によりsFlt-1の発現低下が抑制され、抗動脈硬化作用を示すことが示唆された。また、慢性腎臓病を多く含む急性心不全患者において、血清PIGF値の上昇が予後悪化に強く関連していることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

実臨床において、心血管疾患を有している患者の多くで腎機能が低下し、それらの症例においては特に治療に難渋している。心腎連関の概念は近年注目されており、その機序の解明とともに新規の治療薬を開発することが重要な意味を持っている。今回、既存薬剤が慢性腎臓病患者の抗動脈硬化作用に効果がある可能性を示したことは意味のあることである。また、入院時の胎盤増殖因子(PIGF)の値が予後予測につながることから、現場での治療選択に役立つことが考えられる。

研究成果の概要(英文): In patients with chronic kidney disease, cardiovascular disease has a significant impact on prognosis. Conversely, in patients with heart disease, renal dysfunction worsens the prognosis. One of the mechanisms of cardiorenal syndrome is imbalanced expression between placental growth factor (PIGF) that promotes atherosclerosis and soluble Flt-1 (sFlt-1) as an antagonist of PIGF.

We showed that AST-120, an oral carbon absorbent, protects against the progression of atherosclerosis in a mouse chronic renal failure model by preserving sFlt-1 expression levels. In this study, we also reported that value of PIGF as a predictor of adverse events during the acute phase of acute heart failure.

研究分野：循環器

キーワード：心腎連関 胎盤増殖因子 心血管疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病患者では、心筋梗塞や心不全など心血管疾患が予後を規定する合併症として非常に重要であり、逆に心疾患患者の予後には腎機能低下が大きな影響を与えている。この関係は心腎連関と呼ばれ近年注目されているが、その治療は対症療法に限られており、今後、分子メカニズムを詳細に検討することで、新規治療法の開発に取り組む必要がある。

その分子機序の一つとして、動脈硬化を促進する胎盤増殖因子(Placental growth factor; PIGF)とその受容体である Flt-1 の可溶性アイソフォームで、PIGF に拮抗的に働く可溶性 Flt-1 (sFlt-1) の発現不均衡が慢性腎臓病患者における心血管疾患の発症あるいは進展に寄与することが明らかになってきた。血管内皮増殖因子 VEGF ファミリーのサイトカインの一つである PIGF は受容体である膜型 Flt-1 に結合し、MAP キナーゼ系の活性化から DNA 合成・細胞分裂の促進を介して、悪性腫瘍や急性虚血などの病的状態における血管新生を促進させることが知られている。一方で、膜型 Flt-1 受容体遺伝子から alternative splicing で産生される sFlt-1 は、膜型 Flt-1 と異なり細胞外ドメインのみを有し、循環血液中で VEGF や PIGF と結合することで、細胞内へのそれらのシグナルを伝達せず、PIGF の内因性アンタゴニストとしての作用を有することが知られている。この PIGF と sFlt-1 の発現不均衡の解消が、心腎連関の悪循環を断ち切る治療法につながる可能性がある。

2. 研究の目的

今回、心腎連関の key factor である PIGF と sFlt-1 の発現不均衡の改善を目的とした既存薬剤の応用、およびバイオマーカーとして血中 PIGF 濃度の臨床的有用性について明らかにすることを目的とした。

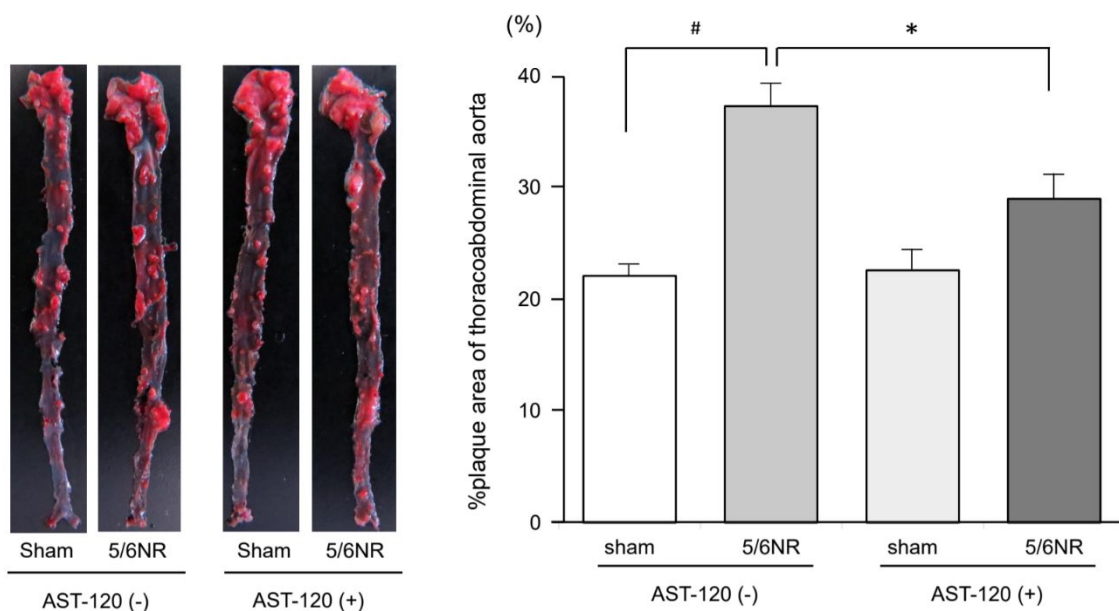
3. 研究の方法

培養細胞実験系で尿毒素を血管内皮細胞に添加すると、sFlt-1 の発現量が低下することを確認している。そのため、既存薬剤については、慢性腎臓病患者において尿毒素物質を除去することが知られている球形吸着炭(AST-120)を腎不全モデルマウスに投与する。sFlt-1 の発現、および、動脈硬化の発症あるいは進展の抑制を確認する。

また、血中 PIGF 濃度の臨床的意義の検討については、慢性腎臓病患者が多く含まれる急性心不全患者を対象として血清 PIGF 値を測定し、PIGF に影響する患者因子を調査するとともに、総死亡と心血管イベントを追跡し、心疾患患者における予後予測因子としての血中 PIGF 濃度の有用性を明らかにする。

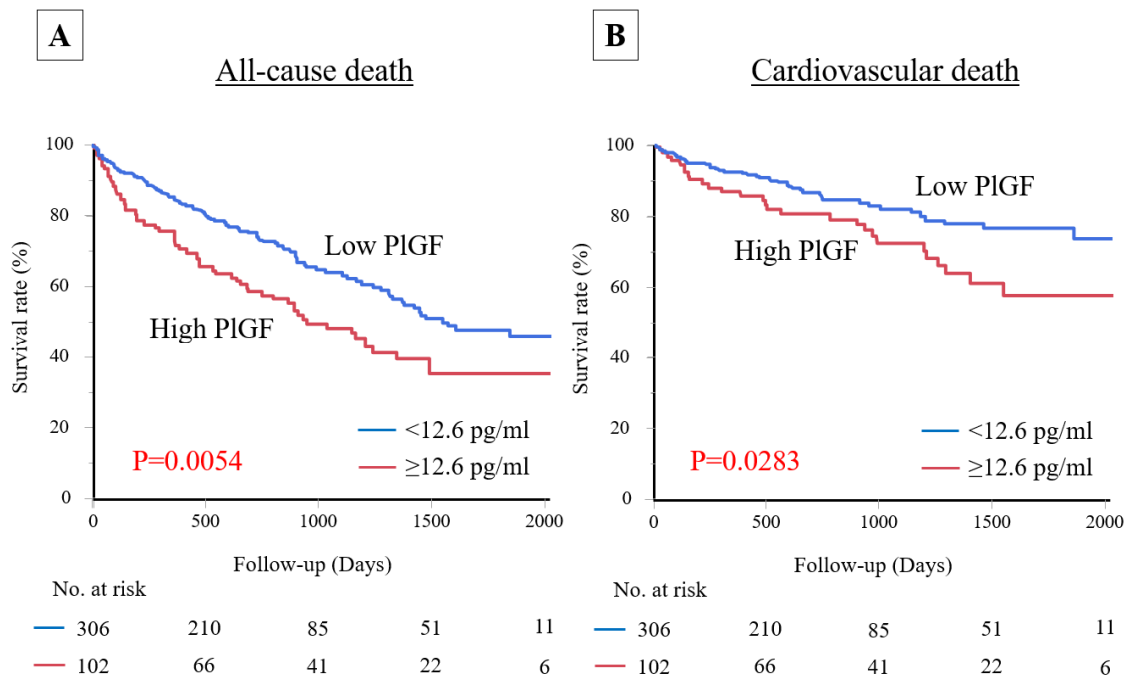
4. 研究成果

動脈硬化モデルマウスである ApoE ノックアウトマウスを用いて、5/6 腎摘を作成し sham 群と比較した。5/6 腎摘群では腎組織での sFlt-1 の発現が有意に低下しており、経口吸着炭である AST-120 の投与でその sFlt-1 の発現低下の抑制が確認された。また、5/6 腎摘群で増加していた胸腹部大動脈の動脈硬化プラーク面積は AST-120 の投与でその範囲が有意に縮小した。AST-120 の投与により sFlt-1 の発現低下が抑制され、抗動脈硬化作用を示す可能性が示唆された。結果は、*Sci Rep.* 2019;9(1):15571 に発表した。



また、血中 PIGF 濃度の臨床的意義を検討するために、慢性腎臓病患者が多く含まれる急性心不全患者のイベントについて検討した。急性心不全患者 408 例について、入院初日の血清 PIGF 値を測定した。PIGF 高値群と PIGF 低値群の 2 群に分けて比較検討を行ったところ、生存曲線で

は全死亡，心血管死亡ともに PIGF 高値群で有意に予後が悪い結果であった．またコックス回帰分析で各種パラメーターを調整後も PIGF 高値であることは独立した予後予測因子であった．結果は，*Circ J.* 2019;83(2):395-400 に発表した．



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakada Yasuki, Onoue Kenji, Nakano Tomoya, Ishihara Satomi, Kumazawa Takuya, Nakagawa Hitoshi, Ueda Tomoya, Nishida Taku, Soeda Tsunenari, Okayama Satoshi, Watanabe Makoto, Kawakami Rika, Saito Yoshihiko	4. 巻 9
2. 論文標題 AST-120, an Oral Carbon Absorbent, Protects against the Progression of Atherosclerosis in a Mouse Chronic Renal Failure Model by Preserving sFlt-1 Expression Levels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/s41598-019-51292-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakada Yasuki, Kawakami Rika, Matsui Masaru, Ueda Tomoya, Nakano Tomoya, Nakagawa Hitoshi, Nishida Taku, Onoue Kenji, Soeda Tsunenari, Okayama Satoshi, Watanabe Makoto, Okura Hiroyuki, Saito Yoshihiko	4. 巻 83
2. 論文標題 Value of Placental Growth Factor as a Predictor of Adverse Events During the Acute Phase of Acute Decompensated Heart Failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 395 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1253/circj.CJ-18-0523	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

奈良医大循環器内科ホームページ http://www.naramed-u.ac.jp/~1int/
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----