

平成 22 年 4 月 29 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
研究期間：2007～2010
課題番号：19390229
研究課題名 (和文) 再生医療技術を応用した腎尿細管の再生・修復による急性腎不全の
新規治療法の開発
研究課題名 (英文) Novel approach for acute kidney injury using regenerative medicine

研究代表者
寺田典生 (TERADA YOSHIO)
高知大学・教育研究部医療学系・教授
研究者番号：30251531

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：再生医学、腎尿細管、急性腎不全、アポトーシス、幹細胞、血液透析

1. 研究計画の概要

現在、末期腎不全により、透析療法に至っている患者数は、全国で 28 万人を越え、今後、糖尿病性腎症の増加、高齢化も加わり、さらに透析療法導入患者の増加が予想される。腎疾患に対する新規の再生医療を考える上で、腎組織の再生が理論上最適ではあるが、その臓器全体の再生は極めて困難と考えられている。急性腎不全は、患者の高齢化などの要因も加わり、発症頻度は年々高まっており、全入院患者の 5-10%、IUC 入院患者の 20% で発症するといわれている。本研究では、腎ネフロンの中核で、その機能の重要性が注目されてきている尿細管細胞の再生を検討することにより、腎機能の回復を目標とする。

2. 研究の進捗状況

申請者らは腎尿細管の分化に重要な意義を持つ Delta-1, Notch-Hes system について検討を加えている。このシステムは神経系と血液系で発生、分化に重要な役割を持つことが知られているが、申請者らは、これらの Delta-1, Notch-Hes が、腎胎生期に発現することと、急性腎不全の回復期に近位尿細管で

再発現することを世界に先駆けて報告している。また慢性腎障害時にはストレスにより酸化した蛋白の分解・清浄化の障害が働いていると考えられ、定常的に機能しているオートファジーの低下による異常蛋白の蓄積と細胞障害が病態に関与している可能性がある。また虚血などによる急性腎不全では、細胞は栄養飢餓状態になり、急速に誘導されるオートファジーの病態への関与が考えられる。しかしながら腎臓病の病態におけるオートファジーの役割については不明であるが、申請者らは、急性腎障害時にオートファジーが、アポトーシスに先行して近位尿細管で起こる事を報告した。さらに急性腎障害で変化する遺伝子がオートファジーを起こす事と、尿細管細胞においてはアポトーシスを防ぐことにより腎保護作用に働く事を米国腎臓学会で報告した。また上記の研究成果をもとに、急性腎臓障害への再生医学的アプローチをして、アポトーシスの抑制、胎生期に発現する遺伝子を誘導して尿細管を脱分化させる薬剤の投与、オートファジーの誘導などにより、新規の治療法の可能性が考えられる。

3. 現在までの達成度

(2) おおむね順調に進展している
(理由)

申請者らは Delta-1, Notch-Hes system が、腎胎生期に発現することと、急性腎不全の回復期に近位尿細管で再発現することを世界に先駆けて報告した。また虚血などによる急性腎不全では、細胞は栄養飢餓状態になり、急速に誘導されるオートファジーの病態への関与が考えられる。しかしながら腎臓病の病態におけるオートファジーの役割については不明であるが、申請者らは、急性腎障害時にオートファジーが、アポトーシスに先行して近位尿細管で起こる事を報告した。さらに急性腎障害で変化する遺伝子がオートファジーを起こす事と、尿細管細胞においてはアポトーシスを防ぐことにより腎保護作用に働く事を米国腎臓学会で報告した。また上記の研究成果をもとに、急性腎臓障害への再生医学的アプローチを具体的なターゲットを絞り込む事が出来た。すなわちアポトーシスの抑制、胎生期に発現する遺伝子を誘導して尿細管を脱分化させる薬剤の投与、オートファジーの誘導などにより、新規の治療法の可能性が考えられる。上記のように原著論文として 25 編の論文を発表し、国内外の学会で 150 回を超える発表を行い、計画はおおむね順調に進展している。

4. 今後の研究の推進方策

上記のように、急性腎臓障害への再生医学的アプローチを具体的なターゲットに絞り込む事が出来たので、急性腎障害の臨床応用に向けた研究をさらに押し進める。すなわちアポトーシスの抑制、胎生期に発現する遺伝子を誘導して尿細管を脱分化させる薬剤の投与、オートファジーの誘導などを、まず急性腎不全モデルマウス等に投与し、腎機能の変化、組織学的改善を検討する。同時に急性腎障害の早期発見のために尿中バイオマーカーの検討をしており、早期診断により、早期の治療介入が計れるように研究を進める。動物実験で十分な安全性と有効性を確認し臨床応用を倫理委員会の申請しつつ検討する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 25 件)

1. Inoue K, Kuwana H, Shinahara Y, Ogata K, Taniguchi Y, Kagawa T, Horino T, Takada T, Morita T, Sasaki S, Mizushima N, Terada Y: Cisplatin-induced macroautophagy

occurs prior to apoptosis in proximal tubules in vivo. Clin Exp Nephrol 14: 12-122, 2010. 査読あり

2. Kobayashi T, Terada Y, Kuwana H, Tanaka H, Okado T, Kuwahara M, Tohda S, Sakano S, Sasaki S. Expression and function of the Delta-1/Notch-2/Hes-1 pathway during experimental acute kidney injury. *Kidney Int.* 73:1240-50, 2008. 査読あり
3. Kuwana H, Terada Y, Kobayashi T, Okado T, Penninger JM, Irie-Sasaki J, Sasaki T, Sasaki S. The phosphoinositide-3 kinase gamma-Akt pathway mediates renal tubular injury in cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int.* 73:430-445, 2008. 査読あり

[学会発表] (計 152 件)

1. Terada Y: Aldosterone Stimulates NF- κ B Activity and Transcription of ICAM-1 via SGK-1 in Rat Mesangial Cells *in vivo* and *in vitro*. IUPS2009 Satellite Symposium "The Kidney and Hypertension" 7, 24-25, 2009 Tokyo

[図書] (計 11 件)

1. 堀野太郎, 寺田典生. 電解質異常. 高・低 Na 血症, 高・低 Cl 血症. 専門医のための腎臓病学 第2版 p115-121, 内山 聖, 富野康日己, 今井裕一編. 医学書院 2009.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]