

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	21229012	研究期間	平成21年度～平成25年度
研究課題名	生活習慣病の病態におけるアルドステロン／鉱質コルチコイド受容体活性化機構の解明	研究代表者 (所属・職) (平成26年3月現在)	藤田 敏郎（東京大学・先端科学技術研究センター・名誉教授）

【平成24年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準	
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる	
A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる	
○	A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である	
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である	

(意見等)

研究代表者は Aldosterone Receptor (MR) の activation に Rac1 が関与するという 2007 年に論文として発表した研究結果を基に、この Rac1 が関わる病態の探索に加え、Rac1 の上流機構の解明という、より基礎的な研究から臨床試験に至る広範な研究テーマを掲げて当初の申請を行っている。

これらのテーマの中では、Rac1 の関わる病態の探索について当初計画の一部を終え、論文として評価の高い査読誌に発表され、かなりの研究成果が挙げられている。

一方、探索された病態の種類は当初目標としたものよりも小規模で、基礎的な Rac1 の上流に関する研究の今後の目途が示されていない上、臨床研究の遅延の状況はもの足りなさを感じるところがある。また、2011 年に Nature Medicine に研究代表者をラストオーサーとして発表した論文がその後、修正を必要とした点は指導体制の希薄さを感じさせる。

ただし、研究代表者は定年退職という大幅な環境変化を経験した時期でもあり、その点は理解できる。また、研究分担者が次々と去るという状況の中ではあるが、今後は本研究への本人の実質的エフォートの拡大を通じて、より価値の高い Rac1 上流のメカニズム解明への努力を期待したい。

【平成26年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、概ね期待どおりの成果があったが、一部上がらなかった。
A-	<p>本研究は、アルドステロンとその受容体系(RAS系)の活性化が腎、尿細管、心筋細胞などに対して障害を及ぼすことを証明し、それをブロックする薬剤がその障害の発症進展に対して抑制効果があることを示した研究である。</p> <p>多彩な動物実験、疾患モデルマウス、モデルラットを駆使しているが、極端な条件下の疾患モデル動物で単一の因子を強調した印象がある。もちろん、一つ一つの実験としてはレベルが高く、国際的学術誌に質の高い論文が掲載されていることは称賛に値する。しかしながら、ヒトの高血圧症、慢性腎臓病(CKD)、慢性心臓病には極めて多彩な要因が複雑に絡みあっているため、このアルドステロン RAS 系-受容体(MR)の理論のみでは説明し難い。</p> <p>研究代表者は、医師主導型の治験代表者となって二重盲検プラセボ臨床試験(EVALUATE 試験)を実施している。対象者であるアルブミン尿を有する高血圧患者に抗アルドステロン薬エプレレノンを使用した群では、患者に尿中アルブミン減少効果が得られている。さらにその一部の慢性腎臓病(CKD)患者にも尿中アルブミン減少効果が見られた。研究代表者の基礎から臨床へのこれら一連の研究は、translational research(探索的研究)として評価できる。</p>