

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16005

研究課題名(和文)新規抗動脈硬化因子可溶性Flt-1による腎硬化症の発症機序解明と臨床的展開

研究課題名(英文)Elucidation of mechanism for nephrosclerosis via soluble fms like tyrosine kinase 1 and evaluation of the clinical utility

研究代表者

松井 勝 (Matsui, Masaru)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：70533727

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)：血管内皮増殖因子ファミリーの一つである胎盤増殖因子(PIGF)は動脈硬化や悪性腫瘍の進展に関連する炎症性サイトカインである。われわれはPIGFが腎細動脈の動脈硬化病変にも寄与していることを証明するとともに、PIGFと悪性腫瘍の発症について調査する前段階的研究として慢性腎臓病と悪性腫瘍の関連性について調査した。

慢性腎臓病の血清サンプルを用いて、血中PIGF濃度が細動脈の硝子化病変の程度ならびに間質の線維化病変と正の相関関係を示し、さらに将来的な腎性貧血発症のバイオマーカーになることも証明した。また、特定健診データを用いて軽微な尿蛋白が悪性腫瘍の進展に有意な関連があることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血中PIGF濃度の高値が慢性腎臓病の腎組織における高度の動脈硬化病変に関連していたことは、PIGFを標的とした腎硬化症の新規治療法の開発に繋がる可能性がある。また、慢性炎症を背景とする腎性貧血の発症や進展に対する治療法にも発展すると期待される。わが国の慢性腎臓病の基礎疾患として最も多い腎硬化症に対してPIGFが新たな分子機序の一つとして提案できることは臨床的学術意義としてその貢献度は大きいと考える。また、PIGFと悪性腫瘍の関連性を調査する前段階として日本人の特定健診を用いて、軽微な尿蛋白から悪性腫瘍の発症リスクになることを証明できたことは今後の健診の新たな着眼点として重大な社会的意義となる。

研究成果の概要(英文)：Placental growth factor (PIGF), a member of vascular endothelial growth factor family, is an inflammatory cytokine involved in the development of atherosclerosis and cancer. We have previously shown that the imbalance between PIGF and soluble fms-like tyrosine kinase-1, an endogenous antagonist of PIGF, is clinically and experimentally associated with the development of arteriosclerotic diseases and heart failure in patients with chronic kidney disease (CKD). Nephrosclerosis, also known as hypertensive renal disease, is one of the most underlying renal diseases. We demonstrated that PIGF is directly associated with the development of arteriolar hyalinosis and the severity of interstitial fibrosis and tubular atrophy in CKD patients. Elevated PIGF also predicted the development of anemia. In Japanese nationwide survey, even trace proteinuria is significantly associated with the risk of cancer death, leading to the future investigation between PIGF and onco-nephrology.

研究分野：慢性腎臓病

キーワード：慢性腎臓病 動脈硬化症 悪性腫瘍

1. 研究開始当初の背景

わが国に慢性腎臓病は成人 8 人に 1 人と高い有病率を誇る新たな国民病と認識されている。慢性腎臓病は末期腎不全への進展、心血管疾患の発症、悪性腫瘍の発症など様々なリスクを抱え、慢性腎臓病の特異的な治療法を開発することは高齢化社会における健康寿命を守りつつ、医療経済の窮状を打破する上で腎不全治療を進歩させることは喫緊の課題である。しかしながら、従来の降圧剤や血糖降下薬は透析療法を遷延させるのみであり、決して治癒できる薬剤ではない。腎不全に対する根本的な治療が無い理由は、腎不全病態の分子学的機序に立脚した治療が確立されていないからであると考えられる。腎臓病の進展には腎局所内の血管病変の硝子化や内膜肥厚が腎虚血性変化を惹起した結果、腎臓病を進行させるとされる。

2. 研究の目的

申請者らは血管内皮の炎症を惹起するサイトカインである胎盤増殖因子(PlGF)とその内因性アンタゴニストである可溶性 Flt-1 (sFlt-1)の均衡が動脈硬化疾患の発症ならび進展に重要であるという研究を積み重ねてきた。本研究では PlGF/sFlt-1 系が全身の血管病変だけでなく、腎局所内の血管病変にも重要な役割を果たしていることを証明する。すなわち、腎硬化症の進展機序に PlGF や sFlt-1 が分子生物学的に関与していること、慢性腎臓病患者における血中 PlGF 濃度や血中 sFlt-1 濃度が腎細動脈の血管病変と相関するとともに、腎機能障害の進展の予測因子として新たな臨床診断法になることを検討する。さらに PlGF は悪性腫瘍の進展に深い関連性を有しているために、慢性腎臓病と悪性腫瘍の関連性の臨床的基礎データを確立する。

3. 研究の方法

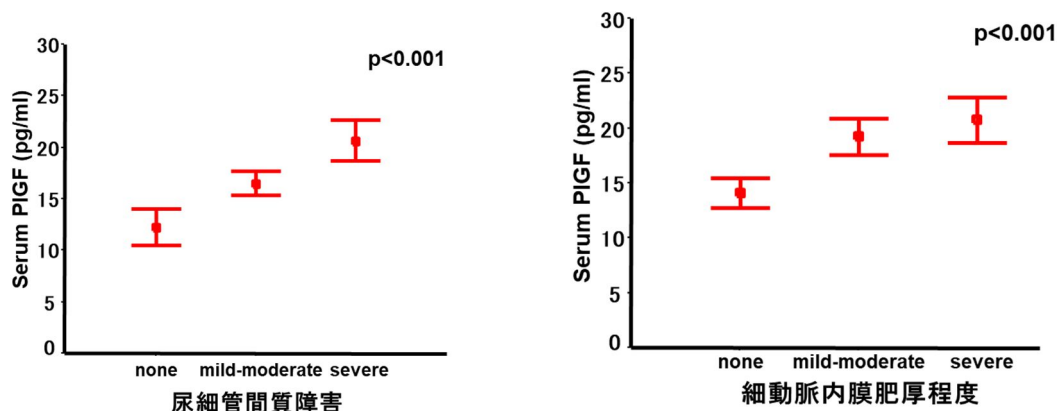
ヒト CKD 血清を用いて血中 PlGF 濃度や血中 sFlt-1 濃度と腎生検組織サンプルや CKD 患者背景との関係性を臨床的に調査する。得られた結果から血中 PlGF 濃度が慢性炎症を背景とする腎性貧血に関与していると推測し、臨床データから腎性貧血の発症を追跡し、血中 PlGF 濃度との関連性を調査する。血中 PlGF 濃度が悪性腫瘍の発症・進展に関与することから、悪性腫瘍と腎臓病の臨床的基礎データを確立する。

4. 研究成果

(1) 血中 PlGF 濃度と腎硬化症

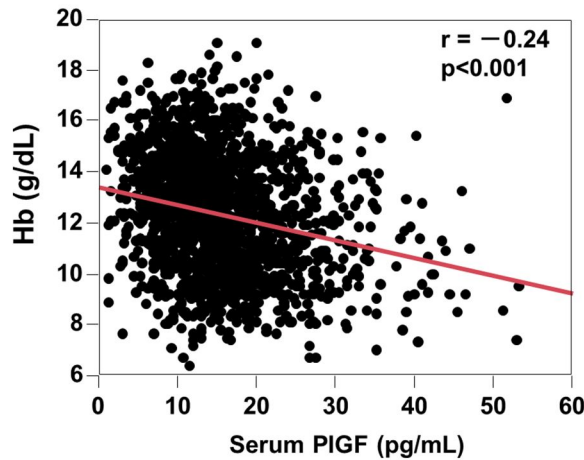
腎生検を受けた 402 名の CKD 患者で血中 PlGF 濃度は尿細管間質障害ならびに細動脈の硝子様変化と有意な正の相関を認めた(図 1)。

図 1

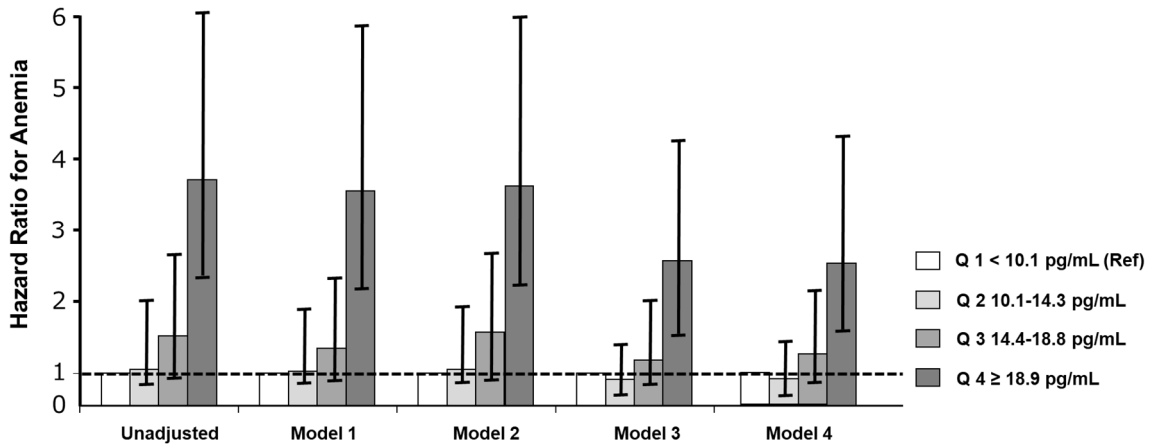


(2) 血中 PIGF 濃度と腎性貧血

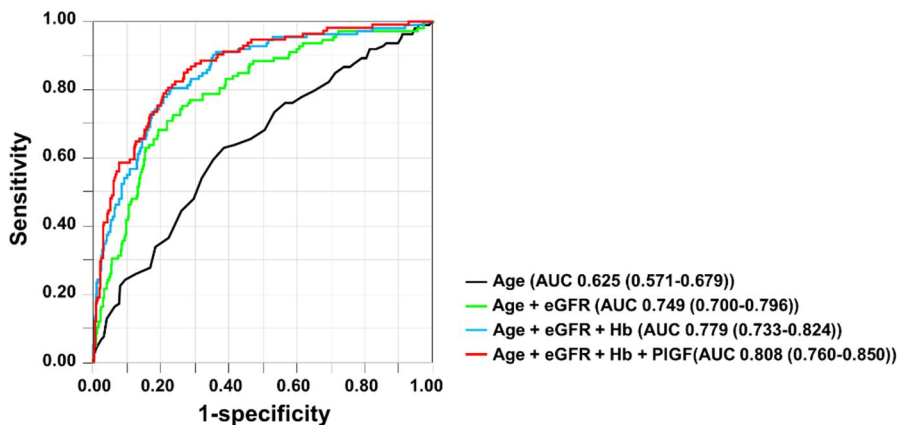
1351 名の CKD 患者の血清サンプルを用いて測定した血中 PIGF 濃度が Hb 濃度と有意な負の相関を認めた ($r=-0.24$, $p<0.001$) .



県内 2 施設の CKD402 名の血清サンプルを用いて、血中 PIGF 濃度を測定した。PIGF ≥ 18.9 pg/ml の CKD 患者では血中 PIGF 濃度正常群に比して 2.57 倍腎性貧血の発症リスクが高く、PIGF は腎性貧血発症の独立した予測因子であることが証明された。



年齢・eGFR・Hb 基礎値に加えて PIGF を追加することで腎性貧血発症の予測能が有意に向上する (AUC 0.808) ことも判明した。これらのデータは現在、論文投稿中である。



(3) 血中 PIGF 濃度と悪性腫瘍の進展

CKD は悪性腫瘍の合併・進展が高率であるという知見が得られているが、それを血中 PIGF

濃度を用いて臨床的に証明していく上で、CKD と悪性腫瘍の臨床的関連性の基礎データを確立する必要がある。日本の特定健診データを用いて微量の尿蛋白から悪性腫瘍による死亡リスクが有意に上昇することを証明した。377,202 名の一般健康人において尿蛋白が高度になればなるほど腫瘍死によるリスクは上昇するが、微量の蛋白尿から 1.16 倍と統計学的な有意差を有する結果となった。

	Proteinuria			
	Negative (-)	Trace (±)	Mild (1+)	Moderate to Heavy (≥2+)
No. of deaths	2456	289	198	113
Cancer death rate, per 10,000 person-years	20.0	26.8	40.5	48.7
Unadjusted model	Reference	1.30 (1.15-1.47)	1.89 (1.63-2.18)	2.29 (1.90-2.77)
Model 1	Reference	1.20 (1.06-1.35)	1.57 (1.36-1.82)	1.75 (1.44-2.11)
Model 2	Reference	1.21 (1.07-1.37)	1.60 (1.38-1.85)	1.79 (1.48-2.16)
Model 3	Reference	1.16 (1.03-1.31)	1.47 (1.27-1.70)	1.61 (1.33-1.96)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsui Masaru, Tsuruya Kazuhiko, Yoshida Hisako, Iseki Kunitoshi, Fujimoto Shouichi, Konta Tsuneo, Moriyama Toshiki, Yamagata Kunihiro, Narita Ichiei, Kasahara Masato, Shibagaki Yugo, Kondo Masahide, Asahi Koichi, Watanabe Tsuyoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Trace proteinuria as a risk factor for cancer death in a general population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16890
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-96388-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------