

報道各社 御中

## 情報提供について（お知らせ）

下記のとおりお知らせいたします。  
是非ともご取材・告知いただきますよう、よろしくお願いいたします。

## 慢性腎不全の抑制物質の発見

## &lt;概要&gt;

慢性腎不全は先進国の人口の約10%以上が罹患し、病気が進行すると人工透析や腎移植といった腎代替療法他に有効な治療法が見つかりません。そのため、これまでは糖尿病や高血圧といった基礎疾患の治療により慢性腎不全を予防し、少しでも進行を遅らせる他に手立てがありませんでした。特に日本には透析患者が30万人以上おり、透析のための通院の負担や死亡率の増加に加え、年間に1兆6000億円もの医療費を要するため、医療経済的にも新たな治療法の開発が必要となっています。一方、慢性腎不全は基礎疾患によらず、腎線維化という共通の経路を伴うことが知られています。

このたび、三重大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科および同大学院医学系研究科免疫学講座の研究グループは、「ヒト組換えトロンボモジュリンが慢性腎不全の進行を抑制しうることを明らかにしました。ヒト組換えトロンボモジュリンは本邦で播種性血管内凝固症候群（DIC）治療薬として既に用いられている薬剤です。今回の研究成果は、認可済みの薬剤であるヒト組換えトロンボモジュリンの投与が、新たに作成された慢性腎不全モデルマウスの腎線維化および腎系球体障害を抑制し、現在有効な治療法の確立されていない慢性腎不全に対して、新しい治療方法の可能性を示す、世界で初めての報告となります。是非とも取材いただきますようよろしくお願いいたします。

なお、今回の研究結果については、国際腎臓内科雑誌「*Kidney International*」に令和2年10月14日に掲載されました。

<詳しくは別添資料をご覧ください。>

## &lt;問い合わせ先&gt;

## ○内容について

三重大学大学院 医学系研究科 免疫学講座 安間 太郎

E-mail : t-yasuma0630@clin.medic.mie-u.ac.jp

TEL : ①059-231-5462 ②059-231-5225

## ○報道について

三重大学 企画総務部総務チーム広報室

E-mail : koho@ab.mie-u.ac.jp TEL : 059-231-9794

令和2年10月14日

報道機関 各位

三重大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科  
三重大学大学院 医学系研究科 免疫学講座

## 慢性腎不全の抑制物質の発見

### 【発表のポイント】

- ・慢性腎不全は基礎疾患に関わらず腎線維化が共通の経路である。
- ・ヒト組換えトロンボモジュリンは本邦で認可されている薬剤であり、近年肺線維症などの抑制作用が注目されている。
- ・遺伝子組換えにより、新たに慢性腎不全モデルマウスを開発した。
- ・ヒト組換えトロンボモジュリンが慢性腎不全モデルマウスの腎機能低下、腎線維化を抑制した。
- ・現在有効な治療法が存在しない慢性腎不全の新たな治療法の可能性を示すものである。

### 【概要】

慢性腎不全は先進国の人口の約10%以上が罹患し、病気が進行すると人工透析や腎移植といった腎代替療法の他に有効な治療法が見つかりません。そのため、これまでは糖尿病や高血圧といった基礎疾患の治療により慢性腎不全を予防し、少しでも進行を遅らせる他に手立てがありませんでした。特に日本には透析患者が30万人以上おり、透析のための通院の負担や死亡率の増加に加え、年間に1兆6000億円もの医療費を要するため、医療経済的にも新たな治療法の開発が必要となっています。一方、慢性腎不全は基礎疾患によらず、共通の経路として腎線維化を伴うことが知られています。

このたび、三重大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科および同大学院医学系研究科免疫学講座の研究グループは、「ヒト組換えトロンボモジュリンが慢性腎不全の進行を抑制しうることを明らかにしました。ヒト組換えトロンボモジュリンは本邦で播種性血管内凝固症候群（DIC）治療薬として既に用いられている薬剤です。今回の研究成果は、認可済みの薬剤であるヒト組換えトロンボモジュリンの投与が、新たに作成された慢性腎不全モデルマウスの腎線維化および腎糸球体障害を抑制し、現在有効な治療法の確立されていない慢性腎不全に対して、新しい治療法の可能性を示す、世界で初めての報告となります。是非とも取材いただきますようよろしくお願い致します。

なお、今回の研究結果については、国際腎臓内科雑誌「*Kidney International*」に令和2年10月14日に掲載されました。

## 【研究の背景】

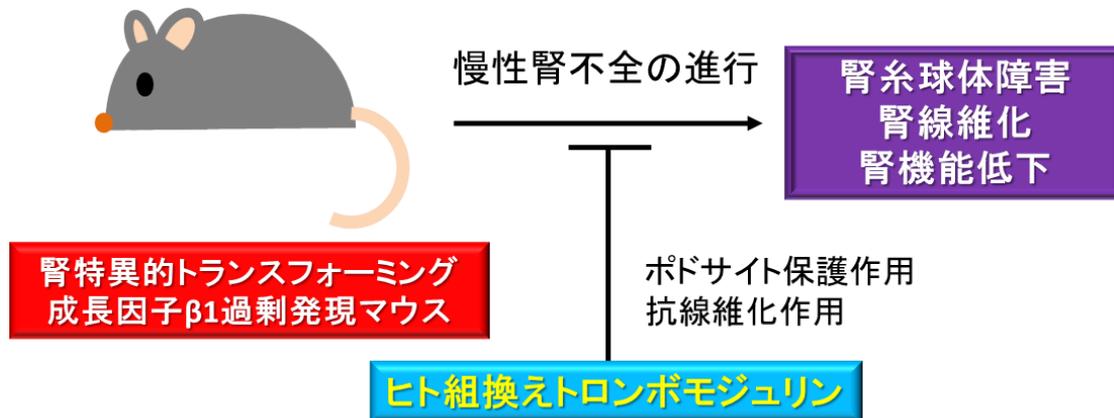
慢性腎不全は先進国の約 10%以上が罹患し、最終的に末期腎不全に至ると、人工透析もしくは腎移植といった腎代替療法の他に有効な治療がありません。日本には 30 万人以上の透析患者がおり、年間透析のための通院の負担や死亡率の増加に加え、年間に 1 兆 6000 億円もの医療費を要するため、医療経済的にも新たな治療法の開発が必要となっています。基礎疾患に関わらず、末期腎不全に至る共通の経路として腎線維化を伴うことが知られていますが、腎線維化を標的にした有効な治療戦略はまだ見つかりません。

腎臓は血液濾過により必要な物質を体に残し、不要な物質を体外へ排泄するための糸球体という構造を有します。糸球体上皮細胞（ポドサイト）は濾過を行う際に大切な役割を果たしています。基礎疾患など数々の原因によりポドサイト障害が生じ、尿蛋白の出現から糸球体変性、腎線維化へと進行すると考えられています。

腎線維化形成にはトランスフォーミング成長因子 (TGF) - $\beta$ 1 という細胞間伝達物質が強く関わっていますが、以前私たちは TGF- $\beta$ 1 を肺特異的に過剰発現する肺線維症モデルマウスに対するトロンボモジュリンの抑制効果を報告しました。トロンボモジュリンは血管の細胞膜に存在し、血液の凝固に関わる糖蛋白質です。本邦では播種性血管内凝固症候群 (DIC) という凝固系の調節が破綻する病態に対して、ヒト組換えトロンボモジュリンが認可され治療に利用されています。TM は近年抗炎症作用、細胞保護作用が注目されていますが、TGF- $\beta$ 1 によって引き起こされる進行性の腎線維症に対してヒト組換えトロンボモジュリンの効果を評価した研究はまだありませんでした。今回の研究では TGF- $\beta$ 1 が腎機能低下、腎線維化およびポドサイト障害に及ぼす影響と、ヒト組換えトロンボモジュリンのそれらに対する保護作用を検討しました。

## 【研究の成果】

今回の研究で私たちはヒト組換えトロンボモジュリンの慢性腎不全に対する効果を検証するために、腎ポドサイトに特異的に TGF- $\beta$ 1 が過剰発現する遺伝子組換えマウスを新たに開発しました。本マウスは進行性の腎機能低下および尿蛋白増加を認め、顕微鏡による観察では慢性腎不全に特徴的な糸球体硬化、コラーゲン沈着増加およびポドサイトの構造の破壊を認めました。これらの結果より、本マウスはポドサイト障害とともに腎機能低下の進行、腎線維化を呈することが明らかになりました。動物実験では、ヒト組換えトロンボモジュリンで治療した慢性腎不全モデルマウスは、未治療群と比較して腎線維化抑制、腎機能改善およびポドサイト障害の軽減を認めました。さらに、ヒトポドサイトを用いた細胞実験では、ヒト組換えトロンボモジュリンがポドサイトの細胞膜表面の受容体に結合し、ポドサイト障害に重要な細胞死 (アポトーシス) および上皮間葉転換 (EMT) といった現象を抑制することが明らかになりました。これらの結果より、ヒト組換えトロンボモジュリンはポドサイトの保護作用を通じて腎機能低下、腎線維化を抑制しうると考えられました。今回新たに作成された慢性腎不全モデルマウスは今後の慢性腎不全の新規治療の開発に有用となりうるとともに、ヒト組換えトロンボモジュリンによる慢性腎不全の抑制作用は慢性腎不全の新規治療開発の基盤となることが期待されます。



## 〈図〉トロンボモジュリンによる腎保護作用のまとめ

腎線維化に強く関わるトランスフォーミング成長因子  $\beta 1$  を腎特異的に過剰発現させた遺伝子組換えマウスでは、腎系球体障害、腎線維化および腎機能低下を認めた。

ヒト組換えトロンボモジュリンの投与は同マウスの腎系球体障害、腎線維化および腎機能低下を有意に抑制した。細胞実験では慢性腎不全初期の病変であるポドサイト障害を抑制した。ヒト組換えトロンボモジュリンはポドサイト保護作用、抗線維化作用により慢性腎不全の進行を抑制していると考えられた。

### 【用語解説】

**慢性腎不全**：腎機能の低下もしくは蛋白尿の出現が持続した状態。高血圧、糖尿病、慢性糸球体腎炎などの基礎疾患が原因となる。

**末期腎不全**：腎機能が廃絶し、人工透析や腎移植などの腎代替療法を行わないと生命維持が困難な病態。

**線維化**：臓器にコラーゲンなどの物質が沈着し、臓器の硬化とともにその機能が失われた状態。

**トランスフォーミング成長因子**：創傷治癒や線維化形成に関わる細胞間伝達物質。過剰分泌は臓器線維化の原因となる。

**糸球体**：腎臓による血液濾過を行うための構造。糸球体障害は腎線維化、慢性腎不全の引き金となる。

**ポドサイト**：腎糸球体を形成する細胞のひとつで、別名タコ足細胞と呼ばれる。血液内皮細胞、糸球体基底膜とともに糸球体濾過障壁を構成し、隣接するポドサイトと足突起と呼ばれる構造により結合し、血液濾過に重要なスリット膜を形成している。

**トロンボモジュリン**：血管内皮細胞などの膜に貫通する形で存在する糖蛋白質。血液の凝固活性を調整する機能の他に、近年は細胞保護作用、抗炎症作用、抗線維化作用が注目されている。

【論文題目】

題目：Thrombomodulin Ameliorates Transforming Growth Factor $\beta$ 1-mediated Chronic Kidney Disease via the G-Protein Coupled Receptor 15/Akt Signal Pathway

著者：A Takeshita, T Yasuma, K Nishihama, CN D'Alessandro-Gabazza, M Toda, T Totoki, Y Okano, A Uchida, R Inoue, L Qin, S Wang, VF D'Alessandro, T Kobayashi, Y Takei, A Mizoguchi, Y Yano, EC Gabazza

筆頭著者情報：竹下 敦郎

三重大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科

三重大学大学院医学系研究科 免疫学講座

雑誌：Kidney International,

DOI:

<問い合わせ先>

○内容について

三重大学大学院 医学系研究科 免疫学講座 安間 太郎

E-mail : t-yasuma0630@clin.medic.mie-u.ac.jp

TEL : ①059-231-5462 ②059-231-5225

○報道について

三重大学 企画総務部総務チーム広報室

E-mail : koho@ab.mie-u.ac.jp TEL : 059-231-9794