

2019年11月15日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 尿酸降下薬による代謝制御が腎障害を抑えるメカニズムの解明 ーアデニル酸再合成を介した腎保護効果の質量分析イメージングー

慶應義塾大学医学部内科学（腎・内・代）教室の藤井健太郎研究員、伊藤裕教授、内分泌時空医学寄附講座の宮下和季特任准教授、同医化学教室の久保亜紀子助教らの共同研究グループは、マウスを用いた実験により尿酸降下薬として用いられるフェブキソスタットが、腎尿細管細胞の ATP 再合成を促進することで、腎障害の進行を抑えることを明らかにしました。

腎障害が悪化すると、最終的には、生涯にわたる人工透析や腎移植が必要な重篤な状態（末期腎不全）になることが知られています。近年、一過性の腎血流低下による急性腎不全を回復すると、慢性腎臓病へと移行することが注目されていますが、腎不全進展の詳細なメカニズムは未だ明らかにされていません。

今回、血流低下（以下、血流不足）による代謝物の量的変化が、どのように腎障害進行へ関与しているかを検討する目的で、臓器内の代謝産物を可視化する新しい研究手法である質量分析イメージングを用いて、腎動脈クリッピング（注1）で腎血流を遮断したマウスの腎臓を観察しました。

その結果、10分間の血流遮断で細胞のエネルギー源となる腎皮質の ATP が 80%減少して腎臓の働きが低下すること、血流再開後 24 時間が経過しても ATP は 20%減少したままで、元のレベルには回復しないことを見出しました。

そこで、ATP から尿酸への分解を抑える薬剤であるフェブキソスタットが、腎臓の各部位の ATP 量に与える効果を検討しました。10分間の血流遮断後、腎血流を再開したマウスにフェブキソスタットを持続投与したところ、この薬剤がアデニル酸再合成を介して ATP の回復を促進し、腎障害を抑制することがわかりました。

この発見は、血流不足に伴う腎機能の低下が、細胞代謝の制御で改善する可能性を示したものです。有効な治療法に乏しく、最終的には、透析療法を必要とする重篤な状態に至る腎不全における、新たな治療戦略の開発につながる成果です。

本研究成果は 11 月 14 日（米国東部時間）、『JCI Insight』に公開されました。

## 1. 研究の背景と概要

腎臓は細胞のエネルギー源である ATP (アデノシン 3 リン酸) を用いて、体に必要な電解質や水分を尿から再吸収し、体内環境を一定に保つ役割を果たします。糖尿病や腎炎により、腎不全が進行して腎臓の働きが低下すると、生涯にわたる透析療法が必要となります。近年、世界中で透析患者の増加が続くことから (Li et al., Nat Rev Nephrol., 2017)、腎不全の進行を抑える新しい治療法の開発が、内科学における喫緊の課題とされています。

現在、一過性の腎血流低下による急性腎不全 (AKI) を反復すると、腎臓の働きが永続的に低下する慢性腎臓病 (CKD) へと移行することが注目されていますが、腎不全進展のメカニズムは不明な点が多く、CKD の原因に則した治療法の開発は進んでいません。

今回の研究手法である質量分析イメージングとは、免疫染色等の従来の手法では可視化できない、分子量 1,000 以下の低分子代謝産物を可視化するイメージング手法で、その基盤技術は日本で開発されノーベル化学賞受賞の対象となりました (Tanaka et al., Rapid Commun. Mass Spectrom., 1988)。

研究グループは、腎動脈クリッピングで一過性に腎血流を遮断したマウスの急性虚血腎において、ATP などアデニル酸 (注 2) 代謝産物の臓器内分布を時間軸に沿って解析しました。解析の結果、腎皮質の ATP は 10 分間の短い虚血 (注 3) で 80% 減少して腎機能が低下し、さらに血流再開 24 時間後も ATP の減少が継続され、元のレベルには回復しませんでした。

ATP などのアデニル酸は肝臓や腎臓で分解され、尿酸に変換されて尿中に排泄されます。尿酸値の上昇は痛風発作や慢性腎臓病 (CKD) の増悪をひきおこすことから、血清尿酸値 8mg/dl 以上では、尿酸降下薬の服用が推奨されています。フェブキソスタットは、アデニル酸から尿酸に分解する経路のキサンチンオキシダーゼを阻害する薬剤で、尿酸産生を抑える尿酸降下薬として 2011 年に市販されています。

今回、研究グループは、フェブキソスタットが ATP の分解経路を抑えることから、血流不足による ATP 低下がフェブキソスタットで緩和される可能性を着想し、腎動脈クリッピングで 10 分間腎臓の血流を遮断したマウスに、フェブキソスタットを投与して、腎機能に与える効果を検討しました。

血流再開後にフェブキソスタットを持続投与すると、ATP から尿酸への分解過程に存在するヒポキサンチンの増加が、質量分析イメージングを用いた解析で観察されました。また、腎皮質の ATP が増加しており (図 1)、ヒポキサンチンからのアデニル酸 (ATP、ADP、AMP) 再合成の作用と考えられました。

さらに、腎尿細管細胞を用いた検討において、アデニル酸 (ATP、ADP、AMP) を再合成する酵素である、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ 1 (HRPT1) を阻害すると、フェブキソスタットによる ATP 回復の促進作用が消失しました。

これらの結果から、フェブキソスタットは、アデニル酸再合成によって、血流不足に伴う ATP レベルの低下を緩和し、腎保護効果を発揮することが明らかになりました。

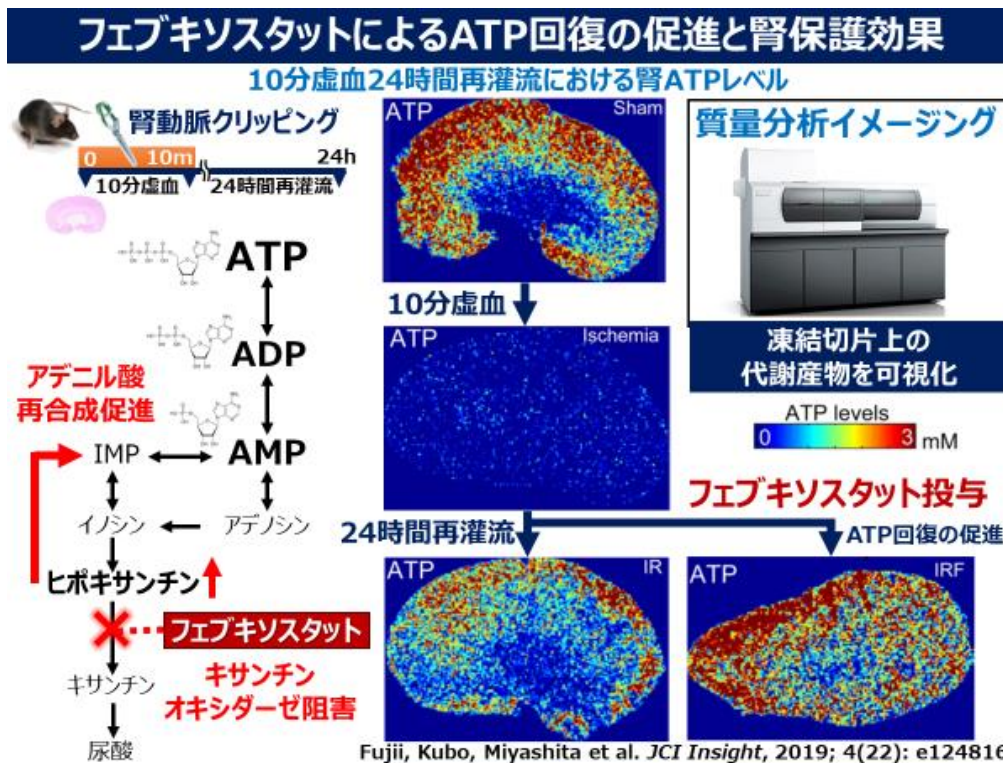


図1: 質量分析イメージングによる10分虚血24時間再灌流に伴う腎ATPレベル変容の解析。腎動脈クリッピングによる10分間の血流遮断で腎皮質のATPが80%減少し、腎機能が低下した(図中段)。血流再開後にキサンチンオキシダーゼ阻害薬であるフェブキソスタットを持続投与すると、アデニル酸再合成によってATP回復が促進され、腎機能改善につながった(図下段)。

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

今回の研究では、血流不足に伴うATP低下の遷延が腎障害を引き起こすことを明らかにしました。このことは①代謝変容が腎不全進展のメカニズムであり、また、②細胞代謝を制御することが、腎不全の新たな治療戦略となる可能性を示唆しています。

フェブキソスタットは、ヒポキサンチンの分解を抑え、ヒポキサンチンからATPを再合成するサルベージ経路を活性化することで、腎障害を抑制しました。マウスで示された、フェブキソスタットによるアデニル酸再合成による腎保護効果が、ヒトにおいても有効であるかどうかを検証する、今後の研究が期待されます。

## 3. 特記事項

本研究は日本学術振興会 科学研究費助成事業 (若手研究 JP19K17717 (藤井健太郎)、基盤研究(C) JP17K09735 (宮下和季)、JP16K07203 (久保亜紀子)、挑戦的研究(開拓) JP17H06270 (伊藤裕)) および、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「代謝システム制御分子の系統的探索による治療戦略創出と創薬展開」(加部泰明)、国立研究開発法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業(JST-ERATO、末松ガスバイオロジープロジェクト(2010~2015))の支援によって行われました。今回の研究に関連した利益相反(COI)はありません。

#### 4. 論文

英文タイトル : Xanthine oxidase inhibitor ameliorates postischemic renal injury in mice by promoting resynthesis of adenine nucleotides.

タイトル和訳 : キサンチンオキシダーゼ阻害剤であるフェブキソスタットはアデニル酸再合成を促進することで虚血に伴う腎障害を改善する

著者名 : 藤井健太郎、久保亜紀子、宮下和季、佐藤正明、萩原あいか、井上博之、竜崎正毅、田蒔正憲、菱木貴子、早川典代、加部泰明、伊藤裕、末松誠

掲載誌 : JCI Insight

DOI : 10.1172/jci.insight.124816.

#### 【用語解説】

- (注1) 腎動脈クリッピング : 腎臓に血液を送る腎動脈をクリップで挟みこみ、腎血流を遮断する研究手法のことです。一定時間後にクリップを解除することにより血流を再開できません(血流の再灌流)。
- (注2) アデニル酸 : アデノシンにリン酸を付与した分子で、狭義ではアデノシン 1 リン酸 (AMP) を指します。一般にはアデノシン 3 リン酸 (ATP)、アデノシン 2 リン酸 (ADP)、AMP を総称して、アデニル酸と呼びます。
- (注3) 10 分間の短い虚血 : これまでの動物実験では 30~40 分に及ぶ虚血に伴う腎障害の検討が主になされてきました。今回の研究では、心停止からの蘇生や腎移植手術など、実臨床で経験されることの多い、より短時間の虚血に伴う腎障害を検討しました。マウス腎臓における 40 分の虚血再灌流では、酸化ストレスによる重度の組織障害が生じました。一方、10 分間の短い虚血では、酸化ストレスによる組織障害を認めませんでした。それにもかかわらず Na 再吸収低下などの腎機能低下は顕著であり、40 分の虚血再灌流と異なる機序による腎障害が想定されました。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学(腎・内・代)教室  
内分泌時空医学寄附講座  
特任准教授 宮下 和季 (みやした かずとし)  
TEL : 03-5363-3796 FAX : 03-3359-2754  
E-mail : miyakaz@z6.keio.jp

医化学教室

助教 久保 亜紀子 (くぼ あきこ)  
E-mail : yuba@keio.jp

#### 【本リリースの発信元】

慶應義塾大学  
信濃町キャンパス総務課 : 鈴木・山崎  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612  
E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp  
<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。