2025 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	**急性腎障害後の腎線維化並びに血管機能障害に対する薬理学的研究** **－新規治療標的の創出－**
キーワード	①虚血性急性腎障害、②可溶性グアニル酸シクラーゼ、③腎線維化

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏　名	ナカガワ　ケイスケ 中川　恵輔
配付時の所属先・職位等 （令和７年４月１日現在）	大阪医科薬科大学 薬学部 病態分子薬理学研究室・助教
現在の所属先・職位等	三重大学医学部附属病院 薬剤部・薬剤師
プロフィール	私はこれまでに食品関連企業（研究開発職）並びにアカデミアの研究者として、予防医学並びに循環薬理の研究に取り組んできた。近年は本研究課題にもある通り、腎疾患並びにその合併症に対する治療薬開発に注力してきた。腎疾患領域の患者数は増加の一途を辿っているにも関わらず、予防薬・治療薬の選択肢は極めて少ない。今後も新たな成人病とも言われる腎疾患に対する薬理学的研究を続けていく所存である。

1. 研究の概要

従来、急性腎障害（AKI）は完治可能な病態と認知されてきたが、臨床研究の報告から高確率で慢性腎臓病（CKD）に至る（AKI to CKD と言われる）予後不良の疾患であることが明らかとなった。そこで本研究では、入院患者で多くみられる虚血性 AKI を模倣した腎虚血再灌流誘発 AKI モデル動物を用いて、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）関連薬が虚血性 AKI 発症後の腎線維化並びに合併症の一つである大血管の血管内皮機能障害に及ぼす影響を検討した。なお、これまでに申請者は虚血性 AKI と sGC 関連薬の研究を以前より開始しており、病態発症前に sGC 関連薬を投与すると顕著な腎保護効果を発揮することを確認している。ただし、病態発症後投与における影響は不明なままであるため、本助成により遂行した。

2. 研究の動機、目的

AKI は入院患者の 15%、特に集中治療室においては軽微なものも含めると約半数の患者が発症すると言われている。当研究室ではこれまでに、虚血性 AKI モデルを用いて数多くの化合物の薬効評価を実施しているが、病態発症前投与では顕著な腎保護効果を発揮するものの、発症後投与では何ら影響を及ぼさない化合物がほとんどであった。そこで私は血管作動性物質の一つである一酸化窒素（NO）の受容体として働く sGC に着目した。循環器領域において、sGC 関連薬は肺性高血圧や 2021 年には心不全に対する治療薬として上市されており、基礎研究並びに臨床試験においては様々な疾患における新たな治療標的として着目されている。さらに、海外の研究グループから、sGC 関連薬が CKD の進展を抑制することが報告されており、心血管領域のみならず腎疾患においても有用な可能性が示されている。一方、sGC 関連薬が AKI to CKD に与える影響は検討されていないため、本研究では AKI to CKD の中でも重要な役割を担う腎線維化に与える影響にフォーカスし実験を進めた。加えて、AKI 発症後は心血管疾

患の発症率も有意に増大することが臨床研究で明らかにされているため、心血管疾患発症の糸口となる大血管の血管内皮機能も併せて評価した。なお、申請者はこれまでに虚血性 AKI 発症 28 日後において大血管の一種である胸部大動脈の血管内皮機能が低下することを報告している。

3. 研究の結果

本研究では、sGC 関連薬として BAY 41-2272 と BAY 60-2770 を実験に使用した。詳細は割愛するが、sGC は 3 つのサブタイプ（酸化還元状態が異なる）が存在し、前者は NO が活性化可能な還元型 sGC に作用し、後者は NO が作用できない酸化型/アポ型 sGC に作用する。なお、これまでの研究において、両薬物を虚血性 AKI の発症前に静脈内投与すると、発症直後の腎機能障害を顕著に抑制することを明らかにしている。したがって、今回は虚血性 AKI 発症後投与における影響を検討した。本実験に供した虚血性 AKI モデルは、右腎臓を摘出後、左腎動静脈をクレンメにより 45 分間血流を遮断し、その後血流を再開させることにより作製した。

① BAY 41-2272を用いた検討

BAY 41-2272投与（再灌流5分後にi.v.）は、虚血性AKI発症後の腎機能低下（AKI発症1日後）に対して何ら影響を及ぼさなかった。一方、着目すべき点として虚血性AKIにおいて観察された腎線維化は、BAY 41-2272投与により著明に抑制された（AKI発症28日後、図1、2）。また、マグヌス法により評価した血管内皮機能は、虚血性AKI群では有意に低下したが、BAY 41-2272 投与はその低下を明らかに抑制した（図3）。

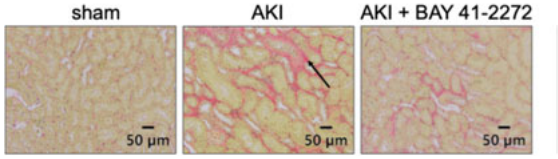


図 1:黒矢印で示した赤く染色された箇所が線維化部分を示す（シリウスレッド染色）

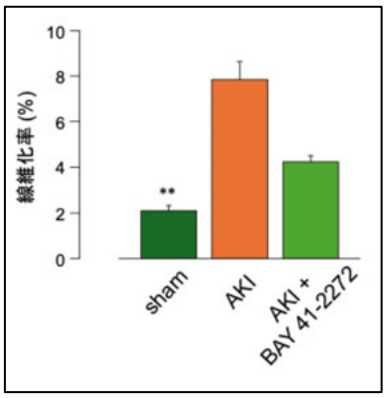


図 2:赤色に染まった部分を定量化し、線維化率を算出

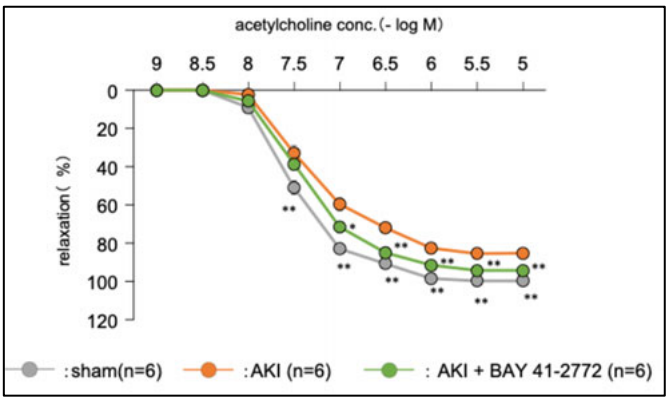


図 3:アセチルコリンに対する反応性により血管内皮機能を算出したグラフ。折れ線グラフが下にいくほど、内皮機能が良いことを示す。

② BAY 60-2770を用いた検討

腎虚血再灌流は、複数のメカニズムにより多量に活性酸素種（ROS）を産生する。ROS は、細胞障害性を有するのみならず、循環器領域においては ROS が血管弛緩作用を有する NO を不活化することが極めて有害な点である。さらに ROS は、NO が結合可能な還元型 sGC を酸化型/アポ型 sGC へと変化させ、心血管機能調節において極めて重要な NO/sGC 経路を破綻させる。すなわち、BAY 60-2770 は酸化型/アポ型に作用する薬であるため、BAY 41-2272 と比較しより有用性が高いことが予測される。そこで、BAY 60-2770（再灌流 5 分後に i.v.）を用いて同様の検討を行った結果、BAY 41-2272 と同様に虚血性 AKI 発症後の腎機能低下（AKI 発症 1 日後）に対して何ら影響を及ぼさなかった。AKI 発症遠隔期（28 日後）後の腎線維化（図 4～6）並びに血管内皮機能は、BAY 60-2770 低用量投与では顕著に抑制されたが、注目すべき点とし

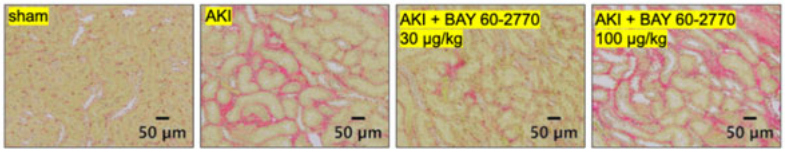


図 4:シリウスレッド染色の典型例

て高用量投与では反対に悪化傾向が認められた。現時点において、還元型 sGC と酸化型/アポ型 sGC を分別して定量化する手段は存在しない。ただし、BAY 60-2770 高用量投与が腎線維化を悪化させたことを考慮すると、BAY 60-2770 が作用する酸化型/アポ型の発現が増加し、BAY 60-2770 投与により腎臓の濾過機能の主役である糸球体に血液を供給する輸入際動脈が過剰に拡張され、糸球体に負荷をかけ、その結果線維化が促進された可能性が考えられる。

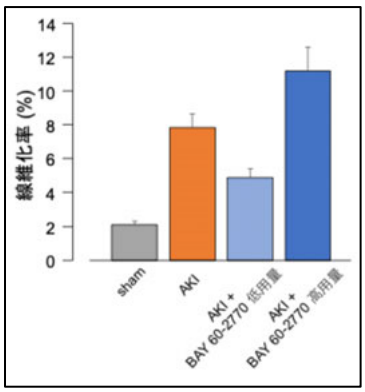


図 5:線維化率を定量化

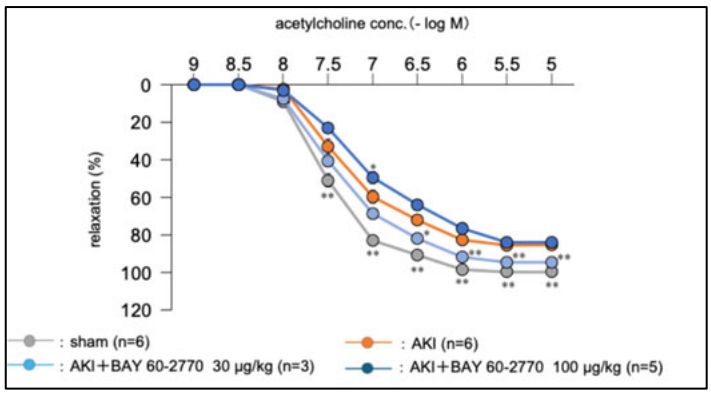


図 6:血管内皮機能

なお、上述した研究はいずれも静脈内投与の実験であるが、現在経口投与の実験も行なっている。臨床では肺性高血圧に使用されているリオシグアトを、虚血性 AKI 発症後に短期間投与し、今回と同様に遠隔期の腎線維化の評価を行なっている。これについては結果が出次第、改めて学会並びに学術誌を介して報告する。

いずれの実験においても、AKI 発症 28 日後において大血管の一種である胸部大動脈の血管内皮機能をマグヌス法により測定した（図 7)。血管は 3 層構造であり、その最内層にある血管内皮は血管緊張調節に影響を及ぼす NO やエンドセリンなど数多くの血管作動性物質を産生・放出するため血管機能維持において重要な構成要素となる。また、血管の中でも大血管の内皮機能は、のちの心血管疾患発症率と負の相関を有する。すなわち、sGC 関連薬投与は、虚血性 AKI において観察された血管内皮機能低下を改善し、このことは AKI 発症後に頻発する心血管疾患の発症を防ぐ可能性が示された。



図 7:マグヌス法の実験をする申請者

4. 研究者としてのこれからの展望

令和 8 年 4 月に三重大学医学部附属病院薬剤部へ異動した。これまで同様に基礎研究は行い、それに加え臨床業務も行うことにより、臨床的な問題点に焦点を当てた研究を展開できると考えている。例えば、腎疾患領域を専門としたアカデミア時代の経験を基に、臨床的な大きな問題とされているオンコネフロロジー領域（抗がん剤治療に併発する AKI）等の臨床データから基礎実験への展開等を考えている。ただし、臨床業務も加わることにより従来と同様に基礎研究へ時間を割くことは難しくなるため、学内外との共同研究をより精力的に実施していく所存である。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は 2025 年度若手研究者奨励金を頂き、誠にありがとうございました。本助成により得られた結果は現在学術論文作成中ではございますが、必ず世の中に発信致します。上述した通り、本助成により得られた結果が、腎疾患領域における治療薬開発の一助となることを期待しております。ただし、本研究結果はあくまで結果論に過ぎないため、今後より詳細な治療メカニズム解析を行っていく所存です。腎疾患の分野は、近年は SGLT2 阻害薬など徐々に治療薬（あくまで病態の進展抑制）が上市されてきましたが、他の生活習慣病と比較すると治療手段は少なく、予防薬については非常に乏しい現状です。したがいまして、微力ではございますが、今回助成いただいた研究を含め引き続き腎臓分野の実験を進めて参ります。末尾とはなりますが、今回の助成に対して重ねて御礼申し上げます。