

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	慢性腎臓病の線維化、ホルモン分泌、再生を担う細胞群の同定とその制御法の開発
研究機関・部局・職名	京都大学・大学院医学研究科・教授
氏名	柳田 素子

【研究目的】

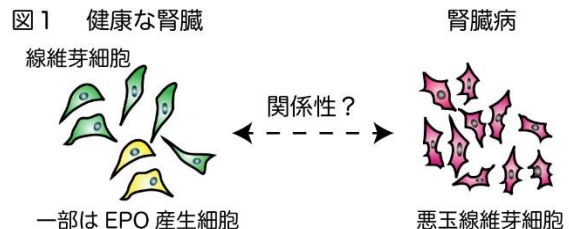
増え続ける慢性腎臓病の治療法の開発は急務ですが、その開発は他分野と比して著しく遅れている。

本申請課題では、腎臓の線維化、ホルモン分泌、再生、発生を担う各細胞群を同定し、その制御機構を明らかにすることによって、慢性腎臓病の線維化、最大の合併症である腎性貧血、尿細管の再生に関する治療法開発への一助とすることを目標とする。線維化を抑制し、尿細管を再生させ、腎機能を保持するような薬剤が開発できれば、透析を回避できる症例が出てくる可能性もあり、その経済効果は計り知れない。

本研究では以下の4テーマについて、研究を行うことを目的としました。

【テーマ1：腎臓の線維化を担う細胞の同定とその制御機構の解明】

慢性腎臓病が進行すると、その原因によらず腎臓の線維化を来とし、線維化とともに回復や再生は困難になる。腎の線維化に関する知見は他臓器と比べて不十分であり、線維化の際に増殖し、細胞外マトリックスを産生する「悪玉線維芽細胞」と、元々腎臓に存在する「線維芽細胞」の関係性についても一定した見解がない(図1)。本テーマでは、線維化を担う「悪玉線維芽細胞」の由来を明らかにするとともに「悪玉線維芽細胞」の増殖の誘因や制御機構を解明することを目標とした。



【テーマ2：腎臓で作られるホルモン、エリスロポエチン (EPO) 産生細胞の同定と腎性貧血の病態解明】

腎臓は赤血球産生に必須のホルモン、EPO を産生する内分泌器官でもあるが、

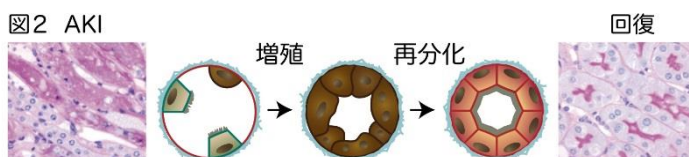
慢性腎臓病が進行すると EPO が十分に産生されなくなり重篤な貧血(腎性貧血)を来す。EPO 産生細胞は腎臓の間質に存在するが、その性質には不明な点が多く残されており、慢性腎臓病でなぜ EPO 産生が不十分になり腎性貧血を来すのかについても定説はない。本テーマでは、EPO 産生細胞の由来を同定し、その性質を明らかにすることで、腎臓病とともに EPO 産生が低下する分子機構を解明するとともに、低下した EPO 産生を回復させる可能性を探ることを目標とした。

【テーマ3：尿細管の自己再生能の証明およびその調節機構の解明】

敗血症や多臓器不全の際には高頻度に急性腎障害：Acute Kidney Injury (AKI)を伴うが、そのまま末期腎不全に陥る症例から元どおりの腎機能に回復する症例まで、その臨床経過は多岐にわたる。

急性腎障害 (AKI) では主として近位尿細管が脱落し、細胞増殖と再分化を経て修復されることが知られているが (図2)、尿細管を修復する再生細胞の由来については未だに議論がある。

本テーマでは、尿細管修復を担う再生細胞の由来を明らかにするとともに、その修復の制御メカニズムや再生力の限界の有無についても明らかにすることを目標とした。



【テーマ4：発生段階における腎前駆細胞プール維持機構とネフロン数決定機構の解明】

腎臓の機能単位であるネフロンは出生前にその形成が停止する。近年の疫学研究の結果、その数は腎臓あたり 20 万個から 180 万個と 9 倍もの幅があること、低出生体重児はネフロン数が少ない傾向にあり、将来高血圧や末期腎不全に陥る可能性があることが明らかになった。しかしながら、胎生期にネフロン数を規定するメカニズムは未解明である。本テーマでは、腎前駆細胞プールを適切な状態で維持し、ネフロン数を決定するメカニズムを明らかにすることを目標とした。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題において、腎線維芽細胞、EPO 産生細胞の起源が解明され、EPO 産生細胞と線維芽細胞の形質転換が悪性貧血の原因であること、近位尿細管障害が形質転換に関与するのみならず、尿細管の自己修復能とその限界についても明らかにした。さらに形質転換を可逆化させる候補物質を同定し、線維化抑制薬の可能性を示すなど、レベルの高い研究成果が得られている。

② 目的の達成状況

- ・ 所期の目的が
- (全て達成された 一部達成された 達成されなかった)

本研究の目標は4テーマに設定されているが、テーマ1（腎臓の線維化を担う細胞の同定・単離とその制御機構の解明）及びテーマ2（腎臓でつくられるホルモン、EPO産生細胞の同定・単離と腎性貧血の病態解明）については、その起源が神経堤細胞であり、その一部はEPO細胞であること、また細胞の形質転換により線維化促進とEPO産生能低下・喪失の過程を経ることを明らかにした。さらに腎線維化を促進する形質転換は、近位尿細管障害により促進されることを明らかにした。またこの形質転換を可逆化させる薬物を探索し、複数の候補物質を同定している。特に *in vivo* でタモキシフェン (SERM) が ER α を介して有効性を発揮することを見出しており、計画を超える進捗がみられる。テーマ3（尿細管自己再生能とその調節機構の解明）では、尿細管細胞自身の増殖による自己再生能があること、反復する尿細管細胞障害では自己再生能に限界があることを明らかにした。テーマ4（発生段階における腎幹細胞プール維持機構の解明）については、BMP7の下流エフェクター候補分子として Smadなどを同定した。以上、全てについての論文はまだまだであるが、研究は順調に進展しており計画を超える成果も得られている。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

腎の線維芽細胞・EPO産生細胞の起源が神経堤細胞であることは、世界初の知見であり先進性・優位性が高くブレークスルー成果といえる。腎性貧血の病態解明に資するのみならず新しい治療法の開発にブレークスルーをもたらすことが期待される。また、EpoCreERT2マウスの開発も価値が高い。尿細管修復因子 BMP7 の作用機序の解明や線維芽細胞の形質転換を誘導する機序の解明は当初の目的以上の成果である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

臓器の線維化は腎臓以外でも頻々、慢性疾患の増悪機序として注目され、腎臓以外の領域にも波及効果が大きい、慢性腎臓病 (CKD) 研究への波及効果が最も大きいと考えられる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究のマネジメントは概ね適切に行われているが、成果が多い割には論文発表の遅れがうかがえる。研究代表者が本事業の過程において臨床部門の教授に昇任し、研究室の移転が行われ、論文作成に影響を与えた可能性がある。今後、創薬を目指すために知財の確保についても十分な配慮が望まれる。情報公開や広報は積極的に行われている。