

腎不全への進行阻止を目指した研究戦略：基礎研究からの提言



新潟医療福祉大学医療技術学部臨床技術学科
追手 巍

人工透析や腎移植しか治療が無いと言われた慢性腎不全の患者数は年々増加し、日本全体で30万人を超えています。また、この予備群である慢性腎臓病の患者数は1,300万人を超え、新しい国民病としてとらえられています。ここでは私どもの腎不全への進行阻止を目指した基礎研究とその成果を紹介します。

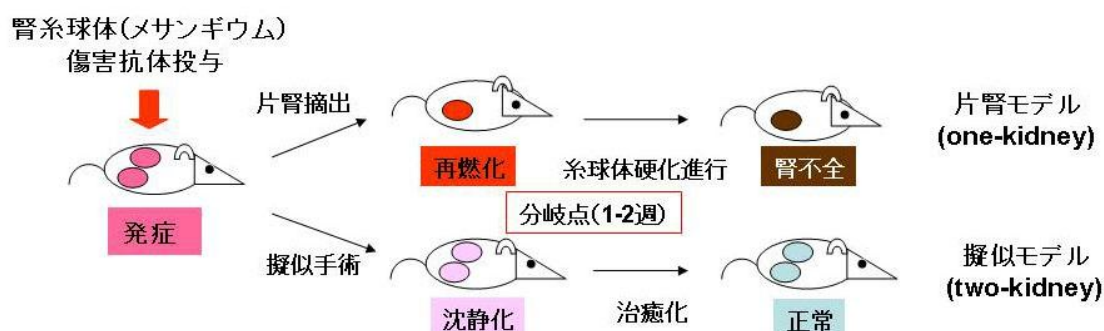
● はじめに

人工透析や腎臓移植しか治療が存在しないとされた慢性腎不全の患者さんの数は世界的にも年々増加しています。日本でも全国で30万人を超え、この予備群と考えられる慢性腎臓病の患者数は1,300万人を超えて21世紀に出現した国民病としてとらえられています。また人工透析治療には1.2兆円を超える医療費が費やされています。この原因疾患としては糖尿病性腎症と慢性腎炎が2大疾患として挙げられます。原因疾患により原尿を造成する腎糸球体が硬化（血流が無くなる）することにより腎不全に進行するわけですが、この進行を阻止する事こそ腎臓学の最大のテーマの1つとなっています。

● 動物実験モデルを用いた進行性糸球体硬化機序の検索

ヒト疾患の病態を解明し、診断・治療法を開発してゆくためには実験動物を用いた研究は欠かせません。図1はラットを用いた実験モデルのシェーマです。腎糸球体構成細胞を傷害する抗体を投与して腎炎を引き起こします。片腎を摘出した1腎モデルは糸球体硬化に進行しますが、両腎存在した群（2腎モデル）では治癒して行きます。この2つのモデルを比較することにより、進行する機構、進行を診断する方法、進行を阻止する薬剤を中心とした治療法を調べる事ができます。

図 1 : 腎糸球体傷害モデル (ラット)



● 実験モデルの研究から明らかとなった進行機構

前述の2つの実験群(モデル)の経過から明らかのように、抗体による傷害だけでは腎不全へ進行しません。1腎モデルが2腎モデルと異なり、傷害が進行に移行する時期は発症後1-2週の間で、その差は糸球体を流れる血流速度の遅延、血流の異常と糸球体の炎症の継続が要因であることが明らかとなりました。

また特定の薬物(ストレプトゾトシン)を投与してラットに糖尿病性腎症を引き起こすことができます。この腎症でも糸球体の傷害進行に糸球体血流の遅延、糸球体の炎症の継続が大きく関連していることも明らかにされました。

● 進行阻止を目指した薬剤治療

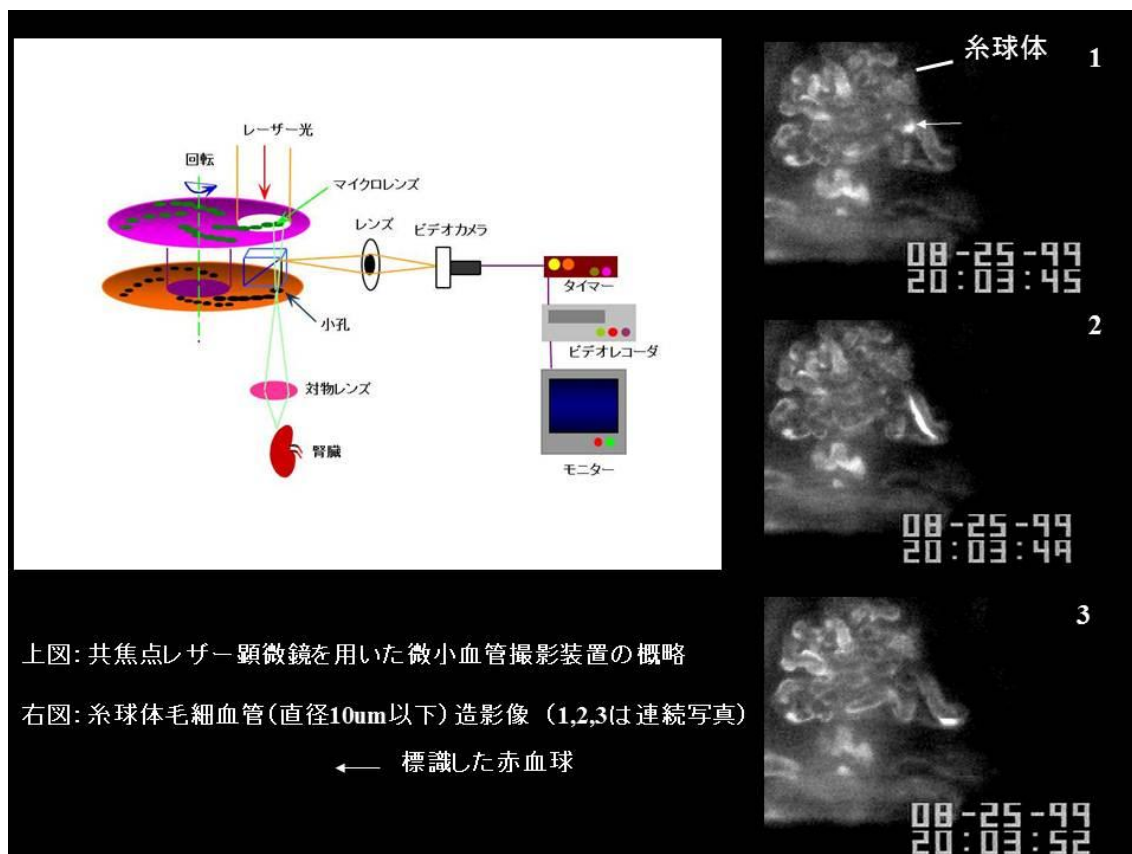
前述の糸球体硬化症へ進行するモデルで発症後1週という進行移行期に、ヒトで腎保護作用を有することが知られているアンギオテンシンII受容体阻害剤、直接的レニン阻害剤を投与して腎局所におけるレニン-アンギオテンシン系を阻害すると、進行性の指標となる糸球体の炎症が抑制され、糸球体の血行動態も改善されました。また炎症を抑制するサイクロオキシゲナーゼ-2阻害薬の腎局所投与でも進行抑制が認められました。このことからヒト慢性腎臓病でも腎局所におけるレニン-アンギオテンシン系、及び炎症の抑制が腎不全への進行阻止に有効であると判断できます。

● 進行阻止を目指した診断法の開発

治療法の開発とともに疾患の診断・治療効果評価には客観的評価が可能な診断法が必要です。従来、糸球体などの毛細血管レベルでの微小血管の血流を生体内観察する方法は限られていました。本研究では共焦点レーザー顕微鏡により腎臓表面から糸球体血流をビデオ撮影する方法を利用しました(図2)。この

方法の利点は腎臓への侵襲を少なくして糸球体などの微小血管血流を評価できることです。この画像解析法はヒトへも応用可能で、腎炎進行の診断、治療効果の判定、新薬の効果評価に活用されることが期待されます。

図2：共焦点レーザー顕微鏡を利用した糸球体血管造影



● 将来への展望

尿検査、血液生化学検査、病理組織学的検査のみならず新しい画像解析法を取り入れた血行動態検査の併用により、腎不全に至る糸球体疾患の進行阻止を目指した治療法・診断法がより実現化できる時期に来ていると思われます。

第95回日本病理学会宿題報告(平成18年度日本病理学賞)

「糸球体腎炎：発症、進展そして糸球体硬化」