



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

平成30年2月8日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

広報室

長期腹膜透析の合併症である腹膜線維化を抑制する仕組みを発見

—線維化を制御する細胞内タンパク質輸送機構の解明—

【概要】

東北医科薬科大学医学部の森 建文（もり たけふみ）教授（内科学第三（腎臓内分泌内科）教室）、矢花 郁子（やばな いくこ）助教、廣瀬 卓男（ひろせ たくお）研究員らの研究グループは、**腹膜透析の合併症である腹膜線維化を抑制する仕組みを発見しました。**本研究の新たな線維化機序の解明により腹膜透析線維化に対する治療法の開発も期待されます。

本研究成果は2018年2月8日付けで英国科学誌（Scientific Reports 誌 doi : 10.1038/s41598-018-20940-x）で掲載されました。

【研究内容】

現代の日本では8人に1人が慢性腎臓病といわれ、国民病の一つとも言えます。自己免疫性疾患の他、糖尿病や高血圧といった生活習慣病が原因となることが多く、高齢者になるほどその確立は高くなることが知られています。腎不全が慢性的に進行し末期腎不全の状態になると腎臓機能が改善することはなく、尿毒症やむくみ、血圧上昇、電解質（ナトリウム・カリウム・カルシウム等）バランスの異常、心臓病や脳血管疾患の合併などをきたし致命的な状態となります。腎機能が約10%以下になると透析や腎移植などの腎代替療法が必要になり、昨年末の統計では日本の透析患者数は約32万人に上ります。

腹膜透析は末期腎不全患者に対する腎代替療法の一つです（**図1**）。大型の機械を使用しないため、在宅で患者様自身によって透析治療をすることができます。また血圧の変動が少なく、尿量の持続的保持などの残腎機能保持に優れているため身体への負担が少なく、重度の心機能低下症例や小児・高齢者にもよい適応であると考えら

れています。しかしながら、線維化などで腹膜が劣化すると他の治療法に変更しなくてはならなくなるため、よい治療法でありながら普及が十分ではありません。

● 腹膜透析 (PD) のしくみと特徴

■ 腹膜透析 (PD) のしくみ

お腹の中に透析液を出し入れすることで、体の余分な水分や老廃物を取り除きます。

お腹の中に透析液を一定時間入れておくと、腹膜を介して血液中の余分な水分や老廃物が透析液側に移動します。

その老廃物や水分を含んだ透析液を体の外に出すことで血液をきれいにします。

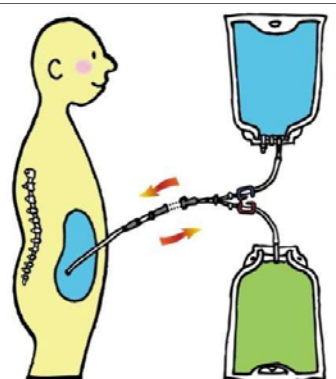


図 1 : 腹膜透析のしくみ

腎臓内分泌内科の森 建文 教授らの研究グループは、ラットを用い腹膜透析における腹膜線維化に小胞体、ゴルジ体、小胞、リソソームなどの細胞内小器官による細胞内タンパク質輸送が関与していることを発見しました。この細胞内蛋白輸送をつかさどる ATP 駆動性のプロトンポンプである、V-ATPase が関与し、その阻害薬であるバフィロマイシン A1 を投与すると腹膜線維化が改善することを示しました (図 2 : ラットを用いた動物実験、図 3 : ヒト腹膜中皮細胞)。

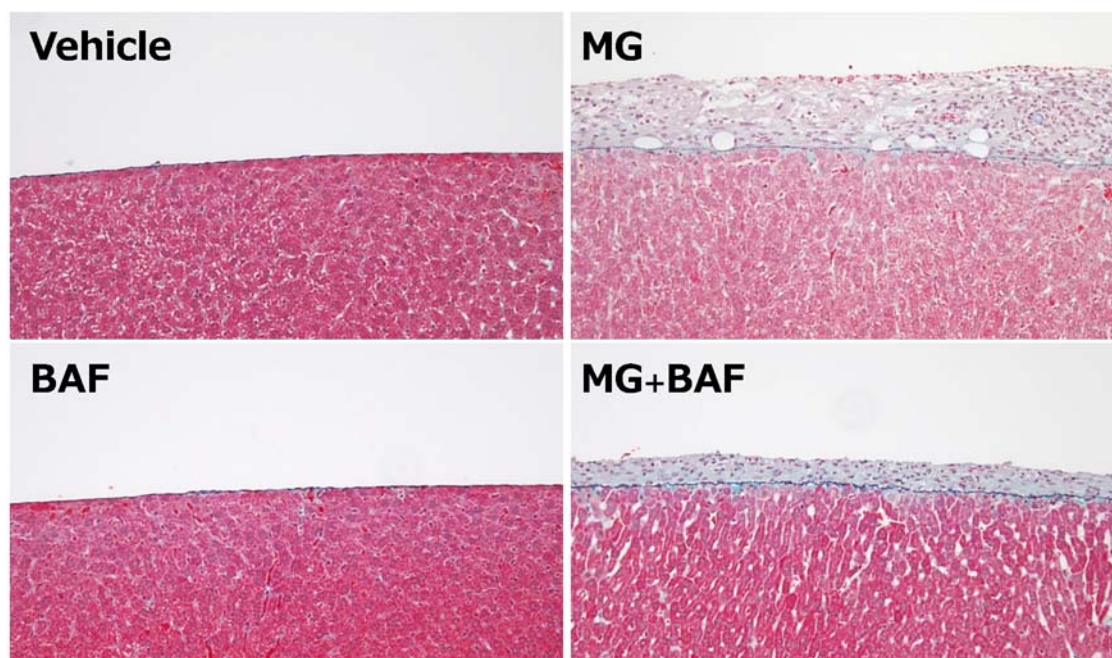


図 2 : V-ATPase を阻害したことによるラットの腹膜線維化の抑制

Vehicle : コントロール、

BAF : V-ATPase 阻害薬 (バフィロマイシン A1) 、

MG : 腹膜障害をおこす薬剤 (メチルグリオキサール) 、

BAF+MG : 腹膜線維化を V-ATPase 阻害薬で治療したもの

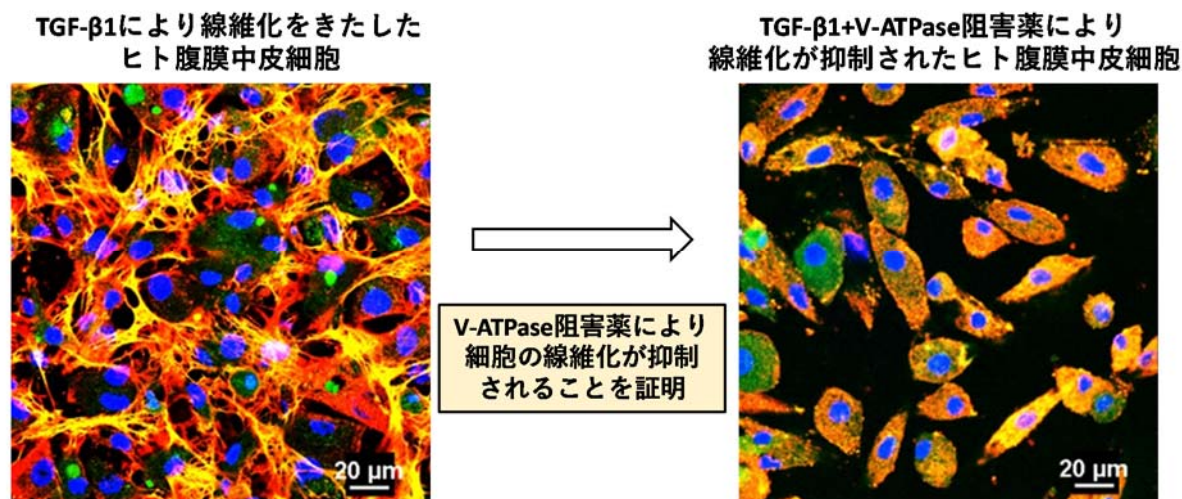


図3：V-ATPaseを阻害したことによる腹膜中皮細胞の線維化の抑制

本研究では、細胞線維化のメカニズムとして線維性タンパク質の細胞内輸送が関わっていることが明らかとなりました。尿毒素や透析液による腹膜への負荷により細胞内で線維性タンパク質が合成され、細胞内小器官（小胞体・ゴルジ体・エンドソーム）がV-ATPaseにより酸性化されると線維性タンパク質が細胞外へ輸送され細胞間癒着と線維化につながります（図4）。

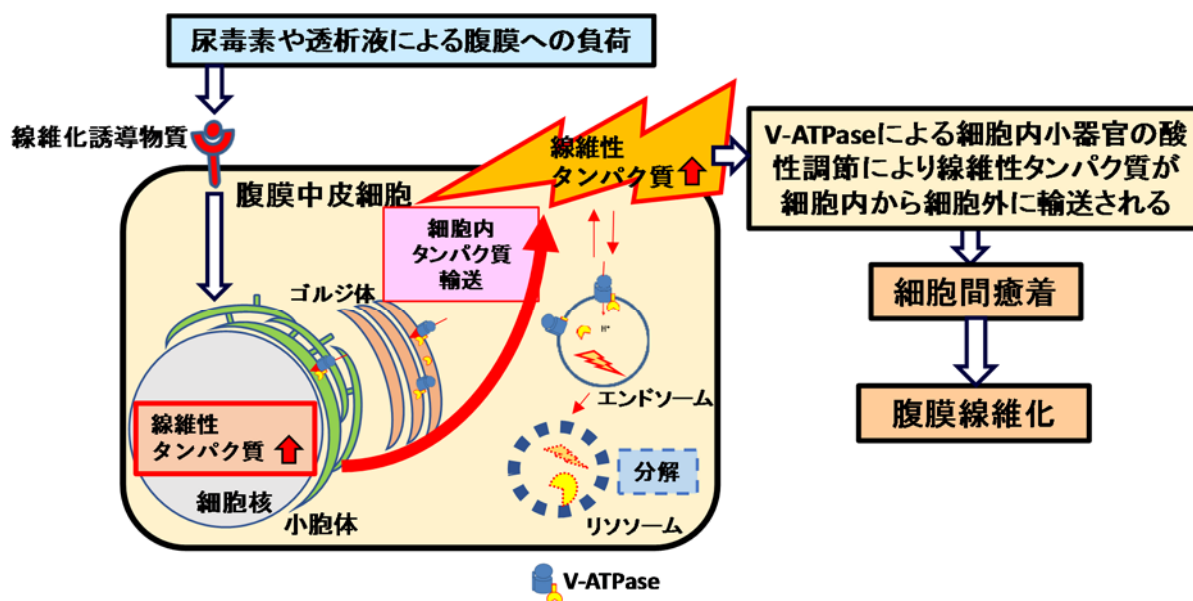


図4：本研究内容のまとめ

【今後の展望】

本研究により新たな腹膜障害診断法や治療薬の開発へつながることが期待され、腹膜透析の普及に貢献できると考えられます。

また、腎臓病などの臓器障害では線維化がカギとなっていますが、本研究の新たな線維化機序の解明により多くの病気に対する治療法の開発も期待されます。

なお、本研究は文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会二国間（日仏）共同研究助成金、東北大学大学院医学系研究科、東北大学加齢学研究所、東北福祉大学、フランス Collège de France、フランス Hôpital Tenon による共同利用・共同研究の支援を受けて行われたものです。

【論文名】

Acidic organelles mediate TGF- β 1-induced cellular fibrosis via (pro)renin receptor and vacuolar ATPase trafficking in human peritoneal mesothelial cells
(ヒト腹膜中皮細胞における vacuolar ATPase を介した TGF- β 由来腹膜線維化は酸性オルガネラにより制御される)

【著者名】

Ikuko Oba-Yabana, Takefumi Mori*, Chika Takahashi, Takuo Hirose, Yusuke Ohsaki, Satoshi Kinugasa, Yoshikazu Muroya, Emiko Sato, Geneviève Nguyen, Rémi Piedagnel, Pierre M Ronco, Kazuhito Totsune, Sadayoshi Ito
*責任著者

【掲載誌】

Sci. Rep. doi: 10.1038/s41598-018-20940-x

【本件に関するお問い合わせ先】

東北医科薬科大学医学部
内科学第三（腎臓内分泌内科）教室
教授 森 建文（もり たけふみ）
助教 矢花 郁子（やばな いくこ）
研究員 廣瀬 卓男（ひろせ たくお）
T E L : 022-259-1221（福 室）
E-mail : tmori@hosp.tohoku-mpu.ac.jp

〈機関窓口〉

学校法人東北医科薬科大学 広報室
担当 皆原
T E L : 022-727-0186（直通）
F A X : 022-727-2383