

## 公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研究名	PHD 阻害薬による低酸素シグナル増強が心不全を引き起こすメカニズムの解明
所属機関	東京大学医学部附属病院
氏名	佐藤 達之
<p>腎性貧血の新規治療薬である、PHD (Prolyl hydroxylase domain containing protein) 阻害薬は、HIF (Hypoxia-inducible factor) の安定化により腎臓での低酸素シグナルを増加させ、エリスロポエチン産生を増加させることが主な機序と考えられている。しかし同時に、PHD 阻害薬は腎臓のみならず、全身の HIF を安定化させ、低酸素シグナルを増強させる効果がある。そのため、腎性貧血に対して長期に PHD 阻害薬を内服した場合、腎外で無視できない副作用が現れる可能性がある。</p> <p>私はこれまで、心臓における低酸素シグナルの持続活性化が心臓の組織の性状や機能にどのような影響を及ぼすか、ということに着目して研究を進めてきた。その中で、マクロファージで低酸素シグナルを活性化させると、オンコスタチン M というタンパクを介して線維芽細胞の活性を抑制し、心臓の機能を改善させることを見出した。しかしその一方で、心臓における低酸素シグナルの持続活性化は、心不全の副作用をきたす可能性が報告されている。本研究では、心臓における低酸素シグナル増強が心臓にどのような影響を与えるか、またその詳細なメカニズムを明らかにすることを目的とした。</p> <p>今回の研究で私は、心臓の線維芽細胞の低酸素シグナルに着目した。In vitro 及び in vivo での解析を通じて、線維芽細胞における低酸素シグナルの増強は、線維芽細胞の代謝を変化させ、その活性を制御する可能性があることを見出している。今後、さらに詳細なメカニズムの検討を行なって行く予定である。</p>	