

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研究名	安全かつ有効な HIF-PH 阻害薬治療法を確立する
所属機関	自治医科大学分子病態治療研究センター循環病態・代謝学研究部
氏名	武田憲彦
<p>近年、腎性貧血に対する新たな治療薬として HIF-PH(HIF-Prolyl Hydroxylase)阻害薬の投与が始まり、心血管系に及ぼす影響に大きな注目が集まっている。HIF-PH 阻害薬は経口薬であり、HIF-1α・HIF-2αシグナル(HIF-αシグナル)を活性化することで EPO 産生を増加させ、ヘマトクリットを上昇させる。貧血を改善しヘマトクリットを適正に維持することは心血管機能の維持において重要であると考えられている (HIF-PH 阻害薬の間接作用)。その一方で、HIF-PH 阻害薬の投与により心血管イベントが増加させる可能性が近年指摘されており (NEJM 2021;384:1589)、その心臓への直接作用が注目されている。それ故、心臓 HIF-αシグナルをより詳細に理解することは、安全かつ有効な HIF-PH 阻害薬投与方法へと繋げるためにも重要である。</p> <p>我々は、誘導型心筋細胞特異的 VHL 欠損マウス (aMHC-MCM-cre/VHL^{f1}) を樹立し、タモキシフェン投与により任意のタイミングで心筋細胞での HIF-αシグナルを活性化し、心機能に対する影響について検討を行った。まず、健常マウスへのタモキシフェン投与により、心筋特異的に HIF-αシグナルの活性化を行った。その後、1年間までエコー解析による心機能の評価を行った。その結果、1年間にわたる心筋特異的 HIF-αシグナルの活性化は心機能に影響しなかった。さらに、心臓拡張不全モデルである NO 合成酵素阻害剤 (L-NAME)/高脂肪食負荷 (HFD) モデルを用いて心不全病態に対する影響について検討を行った。まず、タモキシフェン投与し、心筋細胞 HIF-αシグナルを活性化した後、病態モデルを開始した。その結果、心筋細胞特異的 HIF-αシグナルの恒常的活性化は心不全病態下の心機能に影響しなかった。</p> <p>以上の知見から心筋細胞 HIF-αシグナルの恒常的活性化は健常及び病態下における心機能に影響を与えないことが分かった。このことは、HIF-PH 阻害薬の長期投与は、心機能に影響を与えないことを示している。</p>	