

## 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	HIF-PH 阻害薬が腸管ホメオスタシスに与える影響の包括的解析
所属機関	東京大学大学院医学系研究科・慢性腎臓病病態生理学講座
氏名	長谷川 頌
<p>HIF-PH 阻害薬は2019年のノーベル医学生理学賞の受賞理由となった低酸素応答機構を応用して開発された新規腎性貧血治療薬である。低酸素誘導因子 (HIF: hypoxia-inducible factor) は通常酸素下ではプロリン水酸化酵素 (PH: prolyl hydroxylase) によって水酸化されることで恒常的に分解されるが、低酸素状態になると PH の活性が落ちることで細胞内に蓄積し、造血ホルモンであるエリスロポエチンを含めた低酸素に対抗する様々な遺伝子発現を活性化させる (Hasegawa S, <i>et al. Curr Opin Nephrol Hypertens</i> 2018)。HIF-PH 阻害薬は PH を薬理的に阻害することで低酸素状態と同じように HIF を安定化させるが、HIF は様々な低酸素応答を活性化させることから、腎性貧血治療の枠を超えた副次的作用を全身に与える可能性がある。</p> <p>腸管はダイナミックな代謝変化が生じやすい臓器である。複雑な腸内細菌叢が産生するメタボライトの影響で腸管上皮細胞は低酸素状態に保たれており、生理的に HIF が安定化されていることも知られている。慢性腎臓病・糖尿病患者の腸管では <i>dysbiosis</i> が生じているとの報告が多数見られる。これらの患者に腎性貧血治療として HIF-PH 阻害薬が投与され始めており、腸内環境にも副次的効果を与えることが推定されるが、その詳細な解析は行われていない。</p> <p>そこで本研究では、腸管ホメオスタシス (腸内細菌叢・糞便メタボローム) に HIF-PH 阻害薬が与える影響を包括的に解析し、それらが腎疾患進行に与える影響について検討することを目的とした。腎臓病や糖尿病の患者は腸管環境に影響を与える数多くの薬剤を異なる時間帯に内服しており、また併存疾患も個々で異なることから、臨床で HIF-PH 阻害薬が腸管に与える影響を純粋に解析することは困難である。そのため本研究では、将来的に臨床研究を行う上での根拠を得るため、動物モデルを用いて包括的な解析を行うこととした。慢性腎臓病モデルとしてはアデニン腎症モデルを利用し、糖尿病モデルとしては db/db マウスを利用した。</p> <p>腸内環境の解析では、Control 群で HIF-PH 阻害薬の投与によって腸内細菌叢や便中メタボライトの変化が観察され、CKD 群や糖尿病群でも緩やかではあるものの似たような変化が観察された。これらの腸内環境の変化は同時に生じている生化学・生理学的パラメーターの変化を一部説明できる可能性のある内容であり、今後論文化する予定である。</p>	