

【研究者からのコメント（柳田素子教授）】

本研究では、急性腎障害：Acute Kidney Injury (AKI) が慢性腎臓病や末期腎不全に移行するメカニズムを解明するとともに、「AKI to CKD モデル動物」を確立しました。本研究の成果は、AKI の主因である近位尿細管障害を修復することが CKD や末期腎不全への移行を食い止め、透析導入を遅延させる可能性を強く示唆するものです。

【概要】

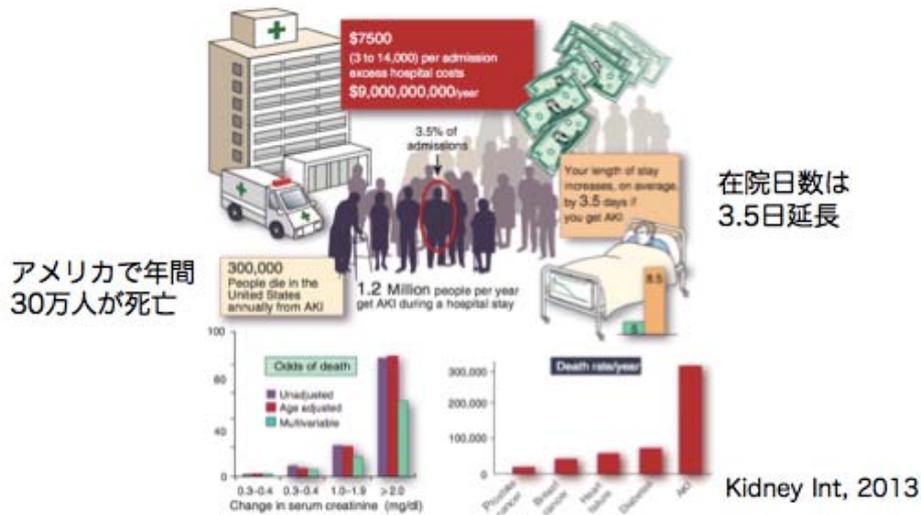
数時間から1週間程度の経過で腎臓の機能が低下する病態を Acute Kidney Injury (AKI) といいます。AKI は従来「治る病気」と考えられてきましたが、近年、AKI は致死率が高いのみならず、末期腎不全や慢性腎臓病 (CKD) に至る予後の悪い病態であることが明らかとなり、世界的に注目を集めています (図1)。透析導入の原因も、従来は CKD と考えられていましたが、近年は、AKI が十分に治らず CKD や ESRD に移行することや、CKD に AKI が合併することで透析導入に至る症例が CKD 単独の症例よりも圧倒的に多いことが報告されました (Ishani et al. J Am Soc Nephrol 2008)。

AKI においては、腎臓の機能単位ネフロンの近位尿細管という部位が障害されますが、CKD では広範なネフロン障害と線維化、腎性貧血が特徴となっています。AKI が CKD に移行することは疫学的には確立されていますが、AKI の主因である近位尿細管障害が広範なネフロン障害と線維化、腎性貧血を特徴とする CKD を惹起するメカニズムは明らかにされていませんでした。

今回、柳田素子教授 (京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学講座)、高折光司研究生 (同講座) らの研究グループは、独自の遺伝子改変動物を作成し、近位尿細管単独の障害が AKI を惹起するとともに、周囲の線維芽細胞の形質転換を惹起し、それに伴う腎性貧血や線維化を引き起こすこと、さらには、糸球体硬化や遠位尿細管障害など、広範なネフロン障害を惹起することを世界ではじめて証明しました (図2)。

研究グループは、近位尿細管障害の強さと頻度が CKD への移行に重要であることも明らかにしました。この所見は、AKI の重症度や頻度が CKD への移行を左右するという疫学結果の理論的根拠となる結果です。本研究の結果は、AKI を適切に治療し、近位尿細管を健康な状態に保つことが CKD や末期腎不全への移行を食い止め、透析導入を遅延させる可能性を強く示唆するものです。今後、近位尿細管障害を標的とした創薬が期待されますが、本モデルは「AKI to CKD モデル動物」として創薬の間でも有用性が高いと期待できます。さらに、本研究の結果から、AKI に伴う線維化は二次的であることが明らかになり、線維化を抑える治療単独では CKD への進展の抑制には不十分であることも明らかになりました。

図1 AKIは予後の悪い致死的な疾患である。



乳がん和前立腺がん、心不全と糖尿病による死亡率を合わせたよりも高い死亡率

図2 近位尿細管障害はAKIを惹起するのみならず、その強さと頻度次第では、広範なネフロン障害と線維化を特徴とするCKDを引き起こす。

