

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等実用化研究事業）  
分担研究報告書

慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法  
の開発

研究課題：新しい薬剤性腎障害マーカーの探索 -vanin-1 について-

研究分担者 鶴岡 秀一 日本医科大学大学院・医学研究科腎臓内科学分野・大学院教授

研究要旨：

薬剤性腎障害を早期に診断するための尿中バイオマーカー候補である vanin-1 が、虚血による急性腎障害においてもバイオマーカーとなるか否か動物モデルを用いて検討した。片側腎動脈クランプによる腎障害ラットでは、既存の急性腎障害バイオマーカーの一つである Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)は尿中排泄が増加するものの、vanin-1 の排泄、腎内 mRNA 発現は変化しなかった。対照としたシスプラチン投与による急性腎障害では両者とも尿中排泄、mRNA 発現が増加した。急性腎障害時に vanin-1 も評価することにより、腎障害の原因が薬剤によるものか否かまで検討できる可能性がある。

A．研究目的

近年、急性腎障害を早期に診断するためのバイオマーカーが多数開発されつつあるが、障害原因まで示唆できる指標はない。本研究では、急性腎障害マーカー候補の一つである vanin-1 が、薬剤による腎障害に限定した早期診断のためのバイオマーカーとなりうるか否かを明らかにする。

B．研究方法

1) 薬剤性腎障害ならびに虚血性腎障害ラットにおける vanin-1 の発現

ラット腎動脈を 45 分間までクランプし、解除後 24 時間における、尿中 vanin-1 排泄量および腎組織における vanin-1 発現量を検討した。比較対照として既に急性腎障害バイオマーカーと報告されている NGAL の排泄・発現も検討した。また薬剤性腎障害モデルとしてはシスプラチンを単回投与し、同様の評価を行った。

2) 培養尿細管細胞を用いた低酸素モデルの作成

培養尿細管細胞 HK-2 を用い、培養器内酸素吸着器を用いた低酸素モデルにおける vanin-1 の発現を検討するための予備実験も開始した。

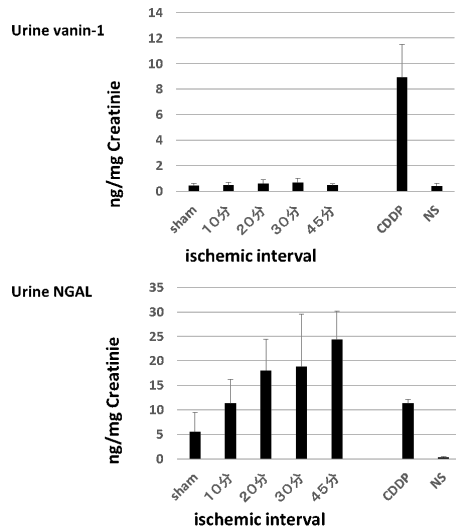
（倫理面への配慮）

動物を用いた研究に関しては、事前に動物実験倫理委員会にプロトコルを提出し、承認を得たのち着手した。

C．研究結果

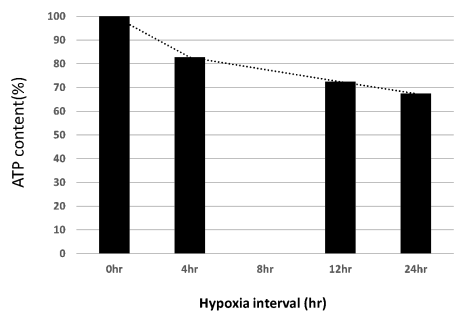
1) 薬剤性腎障害ならびに虚血性腎障害ラットにおける vanin-1 の発現

片側腎動脈クランプモデルにおいて、尿中 NGAL 排泄量は時間依存性に有意に増加したが、vanin-1 排泄には有意な増加はなかった。また腎組織においても NGAL 発現は増加したものの、vanin-1 発現には有意な変化はなかった。



## 2) 培養尿細管細胞を用いた低酸素モデルの作成

尿細管培養細胞を低酸素状態に暴露すると、時間依存性に細胞内 ATP 含有量の低下を確認した。モデルが確立できたので、次年度には動物モデルと同様に vanin-1 発現について検討する予定である。



## D. 考察

今年度の検討により、1) vanin-1 はシスプラチンによる腎障害では発症早期からバイオマーカーとなりうるものの虚血による急性腎障害ではバイオマーカーとならないこと、2) これに対し NGAL は双方による急性腎障害のバイオマーカーとなりうる事が明らかになった。従って急性腎障害を疑った時には両方を同時に評価することにより、障害の有無のみならずその原因が薬剤によるものか否かを考察することができる。今までにこのような可能性を持った指標はなく、今後臨床での確認などが待たれる。

一方その機序については全く不明である。今後更に動物・細胞モデルを用いた解明も並行して行うことにより、薬剤性腎障害検出の

ためにより鋭敏な指標開発に役立つと考えられる。

## E. 結論

薬剤性腎障害における早期バイオマーカーの一つと考えられる vanin-1 は、腎虚血による腎障害時には尿排泄が変化しない。急性腎障害バイオマーカー群を組み合わせたパネルを作成することで、障害の有無のみならず原因まで推定できる可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sakai Y, Suzuki A, Mugishima K, Sumi Y, Otsuka Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Tsuruoka S. Effects of alogliptin in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes. Intern Med. 53(3):195-203, 2014.
- 2) Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S. Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease. Ren Fail. 36(2):225-31, 2014.

### 2. 学会発表

- 1) 鶴岡秀一、荒川裕輔、藤村昭夫。薬剤性腎障害に対する早期マーカー探索の試み。第44回日本腎臓学会東部学術大会。2014年10月、東京。
- 2) 鶴岡秀一。腎不全における臨床薬理学。第35回日本臨床薬理学会、2014年12月、松山。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。