

4. 酸素感知・応答機構とノーベル賞

東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科

南学 正臣

Key words : hypoxia-inducible factor (HIF), 腎性貧血, 慢性腎臓病 (CKD)

はじめに

酸素は好氣的解糖によりエネルギーを産生する生物にとって必須の分子であり、酸素不足は死に直結する。このため、細胞にとって低酸素状態を感知し、これに対する適応応答機構を誘導することは、生存のために重要である。

2019年のノーベル医学・生理学賞は、細胞の酸素感知・応答機構を解明したGregg Semenza, Sir Peter Ratcliff, William Kaelin Jrに授与された。酸素感知・応答機構は、細胞が生存するための根本的な機構とも言えるもので、さらに、この研究をもとにした薬剤も開発され、実地臨床での使用が始まったことから、この研究がノーベル医学・生理学賞の受賞対象となったのは当然のことと受け止められた。

酸素感知・応答機構の中心となるのは、転写因子である低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor : HIF) である¹⁾。HIFは、エリスロポエチン (erythropoietin : EPO) を産生させて赤血球を増やし、血液の酸素運搬能を高めると共に、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) を発現させて血管新生を誘導して臓器への酸素供給を促し、さらに細胞のエネルギー代謝を調節する等、さまざまな低酸素に対する防御機構を発動させ、強力な低酸

素防御を司っている。

1. hypoxia-inducible factor (HIF)

HIFは赤血球産生を増やすホルモンであるEPOの産生機序を研究する過程で、1992年にGregg Semenzaによって発見された。HIFはbasic helix-loop-helix-per-aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT)-Sim (bHLH-PAS) ファミリーに属し、HIF- α 、HIF- β の2つのサブユニットから構成されている。 α サブユニットには、HIF-1 α 、HIF-2 α ならびにHIF-3 α の3つのisoformがあり、それぞれが異なった役割を担っている。HIF-1 α は全身のさまざまな細胞の低酸素応答を司っているのに対し、HIF-2 α はEPO産生や血管のリモデリングを調節している。腎臓においては、HIF-1 α は尿細管細胞で主に発現しているのに対し、HIF-2 α は内皮細胞や尿細管周囲の間質に存在するEPO産生細胞 (renal EPO producing cell : REP細胞) に発現している。HIF-3 α は活性化ドメインがなく、抑制性に働くと考えられているが、splicing isoformが多く、その働きについては不明な点も多い。

Sir Peter Ratcliffeは、HIFの発現調節がHIF-PH (prolyl hydroxylase) によって酸素依存性に行われていることを発見した。通常酸素分圧下では、HIF-PHが酸素依存性にHIF- α サブユニットを水酸化する。水酸化されたHIF- α サブユニットはvon Hippel-Lindau蛋白によって認識され、

略歴は118頁に記載

ユビキチン化され、プロテアソームによって直ちに分解される。このため、通常酸素分圧下では、細胞の中のHIF- α サブユニットの量はごくわずかである。このHIF- α サブユニットの分解におけるvon Hippel-Lindau蛋白の役割を明らかにしたのは、William Kaelin Jrである。

一方、細胞が低酸素になると、HIF-PHが酵素活性を失うため、HIF- α サブユニットは水酸化を逃れ、恒常的に発現しているHIF- β サブユニットとheterodimerを形成する。このheterodimerが、低酸素に対する適応応答を司るさまざまな分子の発現調節領域になるhypoxia response element(HRE)に結合し、その転写を促進させる。主な標的遺伝子としては、前述のように、EPO等の赤血球造血に関与する因子や、VEGF等の血管新生因子、嫌気性代謝に関与する遺伝子群等が含まれている。

HIF- α サブユニットにはisoformがあるが、HIF-PHにも3つのisoformがある。それぞれのHIF-PHのisoformがHIF- α の発現調節にどのように関わっているか、臓器特異性等も含めて不明な点が残されている。

2. HIF-PH阻害薬による腎性貧血治療

HIFの活性化はEPO産生を刺激すると共に、DMT1 (divalent metal transporter 1) やduodenal cytochrome B(Dcytb)等の鉄のトランスポーターの発現を上昇させ、hepcidinの発現を抑制し、鉄利用効率を改善し、より効率の良い造血を引き起こす。このため、HIF-PH阻害薬は、腎性貧血の治療薬としての開発が進められた²⁾。多くの製薬会社がHIF-PH阻害薬の開発を進め、臨床試験で腎性貧血に対する治療の有効性を証明した。HIF-PH阻害薬は、従来のESA (erythropoiesis stimulating agent) 治療よりも、より生理的な範囲内のEPOの上昇を誘導することで腎性貧血を改善する。

HIF-PH阻害薬は、本邦を含めたアジアにおいて世界に先駆けて承認され、使用経験が蓄積さ

れている。

ESA抵抗性貧血は、現在のESA治療において重要な問題であり、その根底には慢性炎症による鉄の利用効率の低下があると考えられている。臨床試験において、HIF-PH阻害薬のESA抵抗性貧血に対する有効性が示されており、ESA抵抗性貧血にもよい適応になると考えられる。

3. HIF-PH阻害薬に期待される臓器保護作用

腎臓病は、進行すると腎代替療法が必要となるのみならず、高率に心血管病等の合併症も起こるため、国民の健康寿命を短縮する重大な要因となっている。慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) においては、腎機能低下が一定以上に進行すると、原因疾患が何であっても不可逆的に進行して末期腎不全に至る。このため、その進行には原因疾患に依存しないfinal common pathwayが寄与しており、腎臓の慢性低酸素はそのfinal common pathwayとして重要と考えられている³⁾。

CKDの腎臓は、傍尿細管毛細血管の脱落、線維化による酸素拡散能の低下、糸球体血流の鬱滞による傍尿細管毛細血管血流の低下、血管作動性物質の不均衡、酸化ストレスによる尿細管ミトコンドリアの脱共役、尿細管細胞の酸素需要増大ならびに腎性貧血による酸素運搬能の低下等のさまざまな機序により、低酸素になっている。腎臓の低酸素は、炎症や酸化ストレスと複雑に相互連関しながら、尿細管の障害と線維化を進行させる。

また、急性腎障害(acute kidney injury : AKI)においても、腎臓の低酸素はその障害の発症に重要であり、さらにAKIが長期的にCKDに移行するAKI to CKD transitionにおいては、一時的な腎臓の低酸素がエピジェネティックな変化として細胞に記憶され、長期的な影響を及ぼすことが病態生理学的に重要な役割を果たしていることが示されている (hypoxic memory)⁴⁾。

腎臓の低酸素に対する抵抗性を高めるための

HIF-PH阻害薬の治療は、実際に腎保護作用を示すことが、さまざまなモデル動物を使った実験で示されている⁵⁾。

同様に、低酸素あるいは虚血が重要な役割を果たす虚血性心疾患、脳卒中ならびに閉塞性動脈硬化症等でも、HIF-PH阻害薬による治療効果が期待されている。

4. HIF-PH阻害薬の代謝への作用

HIF-PH阻害薬はHIFの安定化を介して虚血や低酸素が病態生理学的に重要な疾患に対し保護作用を呈することに加え、代謝に影響を与え肥満や脂質異常症、糖尿病等の代謝異常に関しても有効である可能性がある。

我々は、高脂肪食を摂取したマウスにおいてHIF-PH阻害薬を投与すると、体重減少とコレステロールの減少や、脂肪肝や脂肪細胞へのマクロファージ浸潤、脂肪細胞の線維化の改善が起こることを見出した⁶⁾。さらに、2型糖尿病肥満モデルマウスにHIF-PH阻害薬を投与すると、インスリン抵抗性の改善に伴う血糖値の低下、体重減少、LDL (low-density lipoprotein) 値の低下、そして、脂肪細胞の減少やアディポネクチンの増加が認められた⁷⁾。これらの効果は、HIFを活性化させることにより、骨格筋でのグルコース輸送と解糖系の酵素が増えることや白色肥満組織へのマクロファージの侵入が抑えられることで、体重減少や脂肪組織の減少、耐糖能やインスリン感受性の改善が起こるためと考えられる。

さらには、HIFの活性化はINSIG-2 (insulin-induced gene 2) という小胞体膜蛋白の遺伝子の転写を促進し、HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A)還元酵素をユビキチン化し分解することで、脂質異常症を改善する。腎性貧血の患者を対象としたHIF-PH阻害薬の臨床試験においても、一部の薬剤において脂質異常症の改善が認められている。

5. HIF-PH阻害薬の懸念事項

上記のように、HIF-PH阻害薬には多面的な保護作用が期待される一方、懸念事項もある。ESAは造血系に局限して作用する腎性貧血治療薬であったが、HIF-PH阻害薬は全身性に作用するためである。

HIF活性化に伴う代表的な懸念は、VEGF産生を介した血管新生による網膜症や癌に対する悪影響である。これまでに行われたHIF-PH阻害薬の臨床試験では、網膜症や癌に対する悪影響は報告されていないが、臨床試験では重症の網膜症や癌の患者が除外されており、観察期間も短いことから、長期的な悪影響が理論的懸念として残っている。現在、HIF-PH阻害薬が広く臨床現場で使用されるようになってきていることから、これらについて注意深くみていく必要がある。

また、本邦では、HIF-PH阻害薬の添付文書に血栓塞栓症に関する注意喚起が記載されている。しかし、この事象は臨床試験で鉄が十分補充されていない状態でHIF活性化により鉄利用効率が上昇したために血中鉄が低下し、その結果、凝固系の亢進が起きたことによると想定されている。このため、HIF-PH阻害薬の使用に際しては、鉄が十分ある状態で使用することが重要である。

多発性嚢胞腎モデルのマウスでは、重症の多発性嚢胞腎の場合にはHIFの活性化による嚢胞増大が認められた。ヒトの多発性嚢胞腎患者におけるHIF-PH阻害薬の嚢胞増大速度に対する影響は未だわかっていない。

その他、基礎研究でHIFの活性化が肺高血圧を悪化させる可能性や、血管平滑筋の石灰化を引き起こす可能性も指摘されている。HIFの基礎研究で注意しなければならない点として、遺伝子改変によるHIFの活性化は非生理的なレベルのHIFの活性化を引き起こすため、薬理的に起こしたHIFの活性化とは逆の結果を示すことがしばしばある。臨床現場で行われるのはHIF-PH阻害薬によるHIFの活性化であるため、遺伝子改変動

物の研究結果の解釈には十分注意する必要がある。

おわりに

HIF-PH阻害薬は、ノーベル医学・生理学賞の発見をもとに開発された、すばらしい薬であり、腎性貧血治療におけるESA低反応性等の問題点を改善する可能性がある。さらに、虚血や低酸素が病態生理学的に重要な腎臓病、虚血性心疾患、脳卒中ならびに閉塞性動脈硬化症への治療効果や、代謝異常の改善効果も期待されている。一方、理論的懸念として、癌、網膜症等の問題が残っている。このような観点から、日本腎臓学会は「HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation」を、アジア太平洋腎臓学会は「Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors」を発出し、適正使用を促している^{8,9)}。HIF-PH阻害薬を使用する際には、その作用機序をよく理解し、適正に使用することが重要である。

文 献

- 1) Tanaka T, Nangaku M: Angiogenesis and hypoxia in the kidney. *Nat Rev Nephrol Hypertens* 9: 211-222, 2013.
- 2) Kurata Y, et al: Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor in the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Curr Op Nephrol Hypertens* 29: 414-422, 2020.
- 3) Nangaku M: Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 17: 17-25, 2006.
- 4) Mimura I, et al: Novel therapeutic strategy with hypoxia-inducible factors via reversible epigenetic regulation mechanisms in progressive tubulointerstitial fibrosis. *Semin Nephrol* 33: 375-382, 2013.
- 5) Matsumoto M, et al: Induction of renoprotective gene expression by cobalt ameliorates ischemic injury of the kidney in rats. *J Am Soc Nephrol* 14: 1825-1832, 2003.
- 6) Sugahara M, et al: Prolyl hydroxylase domain inhibitor protects against metabolic disorders and associated kidney disease in obese type 2 diabetic mice. *J Am Soc Nephrol* 31: 560-577, 2020.
- 7) Saito H, et al: Inhibition of prolyl hydroxylase domain (PHD) by JTZ-951 reduces obesity-related diseases in the liver, white adipose tissue, and kidney in mice with a high-fat diet. *Lab Invest* 99: 1217-1232, 2019.
- 8) 内田啓子, 他: HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation. *日腎会誌* 62: 711-716, 2020.
- 9) Yap DYH, et al: Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. *Nephrology* 2020 doi: 10.1111/nep.13835.