

2023/10/31

報道関係 各位

【研究発表】

酸化ストレスと慢性腎臓病に関する総説論文を発表 (川崎医科大学高齢者医療センター柏原直樹病院長ら研究グループ) -慢性腎臓病のメカニズムの理解と新規治療法の開発に向けて-

【概要】

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学岸誠司特任准教授、長洲一准教授、城所研吾講師、川崎医科大学 柏原直樹特任教授(川崎医科大学高齢者医療センター病院長)のグループは、酸化ストレスとCKDの研究について概説した総説論文を Nature Reviews Nephrology に発表しました。

【ポイント】

- ・ 酸化ストレスとは何か、酸化ストレスに関与する活性酸素種(ROS)とは何かについて概説した。
- ・ 酸化ストレスの生理的意義と腎臓病進展に及ぼす影響について考察した。
- ・ 本学腎臓・高血圧内科学で30年以上にわたって研究を続けてきたROSの増加と鏡像的な一酸化窒素(NO)シグナルの減弱(ROS/NO不均衡)は腎臓病の共通基盤病態であることを概説した。
- ・ 酸化ストレスあるいはROS/NO不均衡を治療標的とした新規腎臓病の治療法開発が期待される。

【発表の内容】

慢性腎臓病(CKD)は全世界的に増加しており、有効な対策立案は喫緊の課題とされています。川崎医科大学腎臓・高血圧内科学においても30年以上にわたり、酸化ストレス^{注1}に注目してCKDの基盤病態解明と治療法開発に取り組んできました。

これまでの研究実績を背景に、本総説論文では、生体内における酸化ストレスおよび活性酸素種(ROS)^{注2}とは何かについて説明し、酸化ストレスとCKDに対するこれまでの重要な研究成果を概説しました。また柏原教授が中心となり研究を進めてきたROS増加及び鏡像的な一酸化窒素(NO)シグナル^{注3}の減弱(ROS/NO不均衡)が腎臓病の発症進展に主要な役割を果たすことについて考察しました。さらに、現在行われている酸化ストレスを標的とした臨床試験についても概説しています。

本総説論文により酸化ストレスをターゲットとしたこれまでの腎臓病研究と治療に対する取り組みの最先端の知見を得ることができます。

この成果は2023年10月19日に国際科学誌『Nature Reviews Nephrology^{注4}』オンライン版に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

慢性腎臓病 (CKD) は全世界的に増加しており、有効な対策立案は喫緊の課題とされています。本学腎臓・高血圧内科学においても、柏原教授を中心に、酸化ストレスが腎臓病におよぼす影響を考察し、新規治療法開発に繋げるための研究を継続して行ってきました。近年、酸化ストレスを制御することによる CKD 治療薬の臨床試験も多く行われるようになり、世界的な注目が集まっています。

今回の発表内容について

活性酸素種 (ROS) は、通常、好気性代謝で発生する酸素分子の誘導体の総称です。細胞内の ROS 濃度が上昇すると、脂質、DNA、およびタンパク質の酸化を引き起こすことで細胞を損傷します。また、低レベルの ROS は細胞内シグナル伝達における重要な二次メッセンジャー^{注5}としての役割を果たします。過去の研究から、腎臓病においても ROS が CKD の病因において重要な役割を果たすことが示されていました。本学においても、この分野において、ROS の増加と鏡像的な一酸化窒素 (NO) シグナルの減弱 (ROS/NO 不均衡) が腎臓病の共通基盤病態であることを多くの研究によって証明してきました。

腎臓病治療のため、過去には、有害と考えられる ROS を低分子量の抗酸化物質を用いて非特異的に除去しようとする試みが行われてきましたが、これらの臨床試験は成功しませんでした。それに対して、最近の実験手法の進歩は、特定の ROS 分子と酸化還元シグナル伝達経路の特定の標的との分子間相互作用の評価を可能にしました。すなわち、ROS 媒介のシグナル伝達経路を選択的に制御する、より高度な酸化還元医学の展望が開かれてきています。

今回発表した総説記事にて、広範な領域である ROS と腎臓疾患の関係について、生理学的役割および病態での役割について議論し、最終的にヒトを対象として治療するまでのアプローチを、本学腎臓・高血圧内科学にて明らかにしてきた事実も含めて体系的に概説しています。

今後の展望について

本総説論文は本学腎臓・高血圧内科学が行なってきた酸化ストレスと腎臓病研究が、世界的にも認識された結果でもあります。さらに本論文により、CKD における酸化ストレスの関与の重要性や酸化ストレスをターゲットとした治療法開発に対する理解が深まり、今後さらなる研究の発展につながることを期待されます。

発表雑誌

Kishi, S., Nagasu, H., Kidokoro, K., Kashihara N. Oxidative stress and the role of redox signalling in chronic kidney disease.

Nat Rev Nephrol (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41581-023-00775-0>

Online ahead of print.

【用語解説】

注1 酸化ストレス: 生活習慣、病気の存在、ストレス、老化などさまざまな要因により、体内で活性酸素が過剰に生成され、それを排除する抗酸化能力とのバランスが崩れた状態を指します。

注2 活性酸素種: 酸素分子に由来する高い反応性を持つ一群の分子です。これらは生体内で DNA、脂質、蛋白質、酵素などと反応し、DNA の変異、蛋白質の変性、酵素の失活などの有害な影響を引き起こすことがあります。

注3 一酸化窒素 (NO) シグナル: 一酸化窒素は生体内において恒常的に産生されており、生体内で生理活性をもっています。

注4 Nature Reviews Nephrology: Nature Portfolio が発行する月刊の査読付き総説誌。2023年のインパクトファクター（学術雑誌が各分野内で持つ相対的な影響力の大きさを測る指標の一つで、その雑誌に掲載された論文が一年あたりに引用される回数の平均値）は41.5で、腎・泌尿器科領域の88の雑誌の中の第一位です。

注5 二次メッセンジャー：細胞内において、情報伝達物質が受容体に結合すると、新たに別の情報伝達物質が作られて細胞の代謝や変化に影響を及ぼします。この二次的に産生される情報伝達物質のことを指します。

<p><問合せ先> 広報について 川崎医科大学 庶務課 課長 浅沼 淳 Tel: 086-462-1111(代)</p>	<p><問合せ先> 研究について 川崎医科大学高齢者医療センター 病院長 柏原 直樹(かしはら なおき) 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学 准教授 岸 誠司(きし せいじ) Tel: 086-462-1111(代) e-mail: seiji.kishi@med.kawasaki-m.ac.jp</p>
--	--