

学術交流・研究推進プロジェクト 成果報告書

研究代表者 所属 臨床薬学教育研究センター
職・氏名 准教授・細畑圭子

研究テーマ：腎障害マーカーvanin-1に関する基礎および臨床研究

研究期間：

2020 年 4 月 1 日 ～ 2022 年 3 月 31 日

研究担当者：

<本学>

研究代表者 (大阪医科薬科大学・薬学部・細畑圭子)
研究分担者 (大阪医科薬科大学・薬学部・有機薬化学研究室・宇佐美吉英)
研究分担者 (大阪医科薬科大学・薬学部・有機薬化学研究室・米山弘樹)
研究分担者 (大阪医科薬科大学大学院・医学研究科・創薬医学研究室・高井真司)
研究分担者 (大阪医科薬科大学大学院・医学研究科・創薬医学研究室・金 徳男)

<共同研究機関>

研究代表者 (社会医療法人健和会 健和会病院・透析センター・熊谷悦子)
研究分担者 (長野県飯田保健所・松岡裕之)

研究目的：

これまで腎機能障害の進展過程において組織学的な尿細管障害が顕性化する前に GPI アンカー型膜蛋白質の vanini-1 が尿中に検出されることを明らかにしてきた。しかしながら、ヒト腎疾患において vanin-1 が果たす役割や創薬の可能性については明らかにしていない。本研究課題では、vanin-1 がヒト腎疾患進展過程における予測能を有するか否か明らかにするとともに、vanin-1 阻害剤を開発することを目的とした。

研究内容および研究成果：

【臨床研究】腎機能障害を引き起こす高血圧は、慢性腎臓病（CKD）の原因となる一方、CKD は高血圧を進展させ、同時に心血管疾患のリスクとなることから、尿中 vanin-1 が高血圧患者における腎機能低下の予測因子になるか否かについて検討した。長野県飯田市の健和会病院を受診した高血圧者 147 例を対象とした。同意取得後、日常診療時に採取した随時尿から vanin-1/Cr 比を測定した。vanin-1 と追跡期間における eGFR20%以上低下との関連を各種因子（年齢、性別、降圧療法、喫煙状況、肥満）で補正した Cox 比例ハザードモデルにより解析し、相対危険度（RH）および 95%信頼区間（95%CI）を算出した。年齢・性別・危険因子を調整した多変量 Cox 比例ハザード解析の結果、尿中 vanin-1 は eGFR 低下の独立した予測因子であった。高血圧患者における尿中 vanin-1 濃

度は腎機能低下を予測する上で有用である可能性がある。

【基礎研究】Vanin-1 が腎障害進展過程の早期に関与することから、腎疾患領域における創薬ターゲットタンパク質の候補になり得るのではないかと考え、vanin-1 阻害剤のリード化合物を合成および構造最適化を検討している。共同研究者の宇佐美吉英教授・米山弘樹助教により RR6 の合成に成功した。共同研究者の高井真司教授・金 徳男講師とともに RR6 の in vivo 評価系として腎虚血再灌流モデルを作製した。これにより RR6 および阻害剤候補化合物のスクリーニングが可能になった。今後も検討を進める予定である。

成果発表：

<原著論文>

- ・ Hosohata K, Jin D, Takai S. In vivo and in vitro evaluation of urinary biomarkers in ischemia/reperfusion-induced kidney injury. *Int J Mol Sci*, **22**: E11448, 2021.
- ・ Hosohata K, Matsuoka H, Kumagai E. Association of urinary vanin-1 with kidney function decline in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, **23**: 1316-1321, 2021.
- ・ Kumagai E, Hosohata K, Furumachi K, Takai S. Effectiveness of monitoring free carnitine levels for L-carnitine supplementation in hemodialysis patients to maintain carnitine sufficiency and nutritional factors, *Ther Apher Dial*, **25**: 595-606, 2021.
- ・ Kumagai E, Hosohata K, Furumachi K, Takai S. Range of serum transthyretin levels in hemodialysis patients at a high risk of one-year mortality: a retrospective cohort study. *Ther Apher Dial*, in press.

<学会発表>

- ・ 細畑圭子, 金 徳男, 高井真司, 岩永一範. 腎虚血再灌流モデルにおける腎障害バイオマーカーの挙動評価. 第 99 階日本生理学会大会. 2022 年 3 月 16~18 日.
- ・ 細畑圭子, 金 徳男, 高井真司, 岩永一範. 腎虚血再灌流モデルラットを用いた腎障害バイオマーカーの挙動評価. 第 95 回日本薬理学会年会. 2022 年 3 月 7~9 日.
- ・ 細畑圭子, 松岡裕之, 熊谷悦子, 岩永一範. 外来高血圧患者における腎機能低下を予測する尿中バイオマーカー. 第 55 回日本成人病 (生活習慣病) 学会. 2022 年 1 月 15~16 日.
- ・ 細畑圭子, 松岡裕之, 熊谷悦子, 岩永一範. 高血圧患者における尿中バイオマーカーの腎機能低下リスク予測能. 第 42 回日本臨床薬理学会学術総会. 2021 年 12 月 9~11 日.
- ・ 細畑圭子, 松岡裕之, 熊谷悦子, 岩永一範. 高血圧患者における腎機能低下と尿中バイオマーカーとの関連. 第 58 回日本臨床生理学会総会. 2021 年 11 月 13~14 日.
- ・ 細畑圭子, 金 徳男, 高井真司, 岩永一範. 腎虚血再灌流モデルラットを用いた急性腎障害回復過程におけるバイオマーカー評価. 第 26 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会. 2021 年 8 月 27 日.

<その他>

- ・ 細畑圭子, 松岡裕之, 熊谷悦子. 尿中バイオマーカーによる高齢者の腎機能低下予測とその予防. *Precision Medicine*, **5**: 90-94, 2022.
- ・ 細畑圭子, 松岡裕之, 熊谷悦子. 高血圧患者における腎機能低下と尿中バイオマーカーとの関連

日本臨床生理学会雑誌, **52**: 19-23, 2022.

- 細畑圭子, 松岡裕之, 熊谷悦子. 高齢者における腎機能低下を予測する尿中バイオマーカー. *Precision Medicine*, **5**: 77-82, 2022.
- 細畑圭子, 金 徳男, 高井真司, 松岡裕之, 熊谷悦子. 超高齢化社会に向けた腎障害早期検出の試み. *地域ケアリング*, **23**: 53-57, 2021.
- 細畑圭子, 宇佐美吉英, 米山弘樹, 高井真司. *vanin-1* をターゲットとした腎疾患に対する新規治療薬の開発. *BIO Clinica*, **36**: 108-110, 2021.