

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

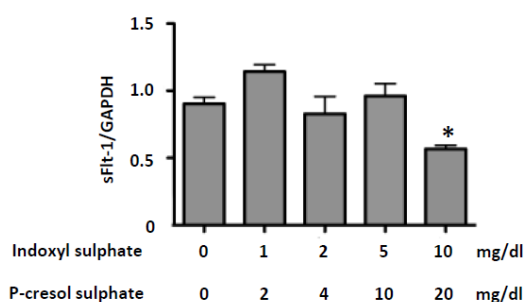
研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	奈良県立医科大学 第一内科
氏 名	竹田 征治
研究テーマ	尿毒症物質(インドキシル硫酸)の制御による可溶性 Flt-1 を介した慢性腎臓病関連動脈硬化症のメカニズム解明とその治療法開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【背景】

腎臓の機能低下(慢性腎臓病:CKD)は、糖尿病、高血圧、脂質異常症などと並んで脳心血管イベントを発症させる独立した危険因子である。さらに、腎機能が廃絶して維持透析療法が必要となる末期腎不全患者では、死因の第一位は心血管疾患で占められている。わが国では、70歳台国民の25%以上がCKDの診断基準を満たし、さらに維持透析療法を実施している患者がすでに30万人を越えていると報告されており、CKD患者および維持透析患者に発症する動脈硬化性疾患に適切に対応することは差し迫った課題である。一般に脳卒中、急性心筋梗塞などの脳心血管イベントは動脈硬化症の進展に伴って発症するものであり、この一次予防に対しては脂質異常治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の有効性がすでに証明されている。しかしながら、末期腎不全症例を対象とした研究ではスタチンの脳心血管イベントに対する1次予防効果は認められていない(NEJM 2009;360:1395)。すなわち、現状ではCKDに合併する動脈硬化症の発症・増悪の原因の解明と対応が極めて不十分であるのが現状である。上述したようにわれわれはPIGF/Flt-1系の研究を進める上で可溶性Flt-1が慢性腎臓病合併動脈硬化症の進展に重要な役割を呈していることを明らかにしてきた。すなわち、可溶性Flt-1が慢性腎臓病において低下することがPIGFの動脈硬化促進シグナルを相対的に増加させることで動脈硬化の進展につながると考えられる。また、われわれは可溶性Flt-1蛋白の投与で動脈硬化進展が抑制されることを明らかにしてきたが、内因性の可溶性Flt-1を制御し得る因子は依然として解明されていない。われわれのヒト血管内皮細胞を用いた検討では、CKD患者血清を添加すると、Selectin、VCAM-1、ICAM-1などの内皮障害マーカーの発現が増強した。さらに酸化ストレスも亢進し、抗酸化剤の投与で可溶性Flt-1の産生改善が認められた。CKD患者では尿毒症物質の関与が大きいと考えられるために血管内皮細胞にインドキシル硫酸とp-cresyl sulphateの投与を行った。それぞれ単独群では可溶性Flt-1産生に影響を与えなかったが、両群の同時投与群では可溶性Flt-1の産生障害を認めた。このことから尿毒症物質の可溶性Flt-1への関与とクレメジンなど、尿毒症性物質のコントロールが可溶性Flt-1を介する動脈硬化を改善する可能性が示唆された。



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2013年 3月	日本循環器病学会 2013 プレナリーセッション Yukiji Takeda, Shiro Uemura, Masaru Matsui, Takaki Matsumoto, Ayako Seno, Kenji, Onoue, Tomoya Ueda, Taku Nishida, Sadanori Okada, Tsunenari Soeda, Satoshi Okayama, Satoshi Somekawa, Makoto Watanabe, Hiroyuki Kawata, Rika Kawakami, Yoshihiko Saito The mechanisms and clinical importance of soluble Flt-1 for CKD-related atherosclerosis
2	2013年 9月	日本血管生物医学会 2014 シンポジウム 竹田征治、松井 勝、妹尾絢子、松本貴樹、上田友哉、上村史朗、斎藤能彦 可溶性 Flt-1 を介した CKD 合併動脈硬化症の機序解明と治療応用の可能性
3	2014年 2月	日本心脈管作動物質学会 2014 シンポジウム 竹田征治、松井 勝、妹尾絢子、松本貴樹、中田康紀、上田友哉、上村史朗、斎藤能彦 心腎連関における可溶性 Flt-1 の役割と治療応用
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
