

**研究助成 2016—生活習慣病領域—**  
**研究成果報告書(最終) <概要>**

<b>所 属</b>	奈良県立医科大学 腎臓内科
<b>氏 名</b>	松井 勝
<b>研究テーマ</b>	PIGF/sFlt-1 系による腎硬化症進展の機序解明

- ・ 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)

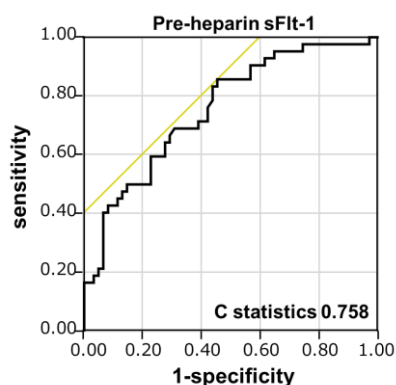
**【研究目的】**慢性腎臓病(CKD)は新たな国民病と周知され、CKD の増悪は透析導入あるいは心血管疾患を合併することによる生命予後不良と密に関連する。その腎障害の進行には糸球体や尿細管のみならず、腎組織内の細動脈ならびに小動脈の動脈硬化性変化が基礎になっているものもあり、腎硬化症と呼称される。現状、腎硬化症の治療は従来からのレニンアンジオテンシン阻害薬などの効果では不十分であり、発症機序に立脚した新たな創薬が期待される。われわれは動脈硬化促進因子である胎盤増殖因子とその内因性アンタゴニストである可溶性 Flt-1 に着目して、CKDにおける動脈硬化病変の研究を集積してきた。すなわち、臨床実験ならびに基礎実験で PIGF と sFlt-1 の均衡が動脈硬化病変の発症抑制に重要であることを明確にした。腎組織内の動脈硬化病変にも PIGF/sFlt-1 系が関与しているのではないかと考え、ヒトならびにマウスの実験での証明を検討した。

**【手法】**以下のことを2年間で検討した。

- ①まず、PIGF や sFlt-1 がバイオマーカーとして臨床的腎予後と相関するかどうかを検討する。
- ②ヒト腎生検組織で PIGF 抗体や PIGF をリガンドとする受容体 Flt-1 抗体を用いて、腎組織内の局在を明らかにする。
- ③sFlt-1 KO マウスの腎臓病モデルマウスを作製し、蛋白尿・クレアチニンや腎組織の重症度を評価する。

**【成果】**

①CKD 症例で PIGF が腎生検組織の血管病変の重症度相関し、将来的な腎障害の予測因子となること(n=402)、sFlt-1 は末期腎不全と総死亡を outcome とした場合の AUC は 0.758 であり(n=104)、バイオマーカーとしての有用性は証明された。しかしながら、患者調査は完遂しておらず、さらなる対象患者数が増加した上での再解析が必要である。一方で、PIGF は腎機能障害の貧血発症(腎性貧血)と良く相関したために論文作成に現在取り組んでいる。



②ヒト腎生検組織に対して様々な PIGF 抗体や Flt-1 抗体を購入し、染色を試みた。IgA 腎症、糖尿病性腎症、腎硬化症など様々なヒトの病変組織を用いて、複数の条件下でも遺憾ながらワークする抗体は見出せなかった。

③sFlt-1 KO マウスの糖尿病マウス、1 側尿管結紮モデル、5/6 腎臓摘出マウスを作製したが、いずれも蛋白尿や腎組織障害は認められなかった。5/6 腎摘出後にアンジオテンシン II 負荷するモデルを作製しているが、現状では蛋白尿や組織学的な腎障害は sham と有意差は認められていない。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016年11月	American Society of Nephrology, H Tsushima, M Matsui, M Tagawa, K Samejima, Y Akai, Y Saito. Diagnostic utility of stored sFlt-1 for future renal deterioration.
2		
3		
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		