

HGFによる慢性腎症の進展阻止効果：ネフローゼ症候群と糖尿病性腎症のモデルから浮きぼりとなった2つの作用点

○ 水野信哉^{1), 2)}、水野洋子²⁾、中村敏一¹⁾、黒澤 努²⁾

[大阪大学大学院医学研究科、バイオ腫瘍生化学¹⁾、動物実験施設²⁾]

慢性腎症は臓器移植以外に根本的治療がない難治性疾患である。現在我が国では血液透析を余儀なくされている患者だけでも20万人を超え、透析待機症例も合わせると、100万人もの人々がこの病気に苦しんでいると言われている。とりわけ糖尿病性腎症とネフローゼ症候群の占める割合が多く、1998年の統計では上位1、2位を独占している。慢性腎症の病態に根ざした分子医学療法の開拓が待ち望まれている。

HGF (肝細胞増殖因子) は私達の研究室で肝再生因子として発見、遺伝子クローニングされた新しいサイトカインである。最近の私達の研究を皮切りにHGFは肝臓を始めとする多くの実質臓器の器官形成、組織修復を司るmulti-organotropic factorであることがわかってきた。さらにHGFは抗アポトーシス効果を発揮して組織破壊を抑制する。HGFは血管新生を促進するとともに細胞外基質の融解を促進する機能も有する。このように組織再生/ 保護に必要な生物活性を備えあわせるHGFは慢性腎症の進展においても重要な役割を担うことが予想された。

実際、私達はネフローゼを自然発症するICGNマウスを用いてHGFの中和抗体が尿細管萎縮、間質線維形成の促進とともに腎機能不全を増悪することを見出し、内因性HGFの腎再生/ 保護因子としての重要性を明らかにした (Mizuno S et al, Kidney Intl 2000)。さらにリコンビナントHGFが尿細管に代償性増殖を誘起して組織線維化を抑制するとともに腎機能を改善することを示してきた (Mizuno S et al, J Clin Invest 1998)。

一方、糖尿病性腎症は高血糖状態により糸球体内皮細胞に傷害がおこり、その結果、糸球体硬化に陥ると言われている。私達はHGFが高血糖下での血管内皮細胞死を抑制することを報告している (Morishita R et al, Diabetes 1997)。そこでストレプトゾトシンで誘発した糖尿病マウスの腎傷害を調べたところ、腎組織中のHGFレベルの低下に一致して糸球体硬化が進行することが分かった。そこでこの因果関係を明らかにすべくHGF中和抗体を糖尿病マウスに投与したところ、内皮細胞の脱落、細胞外基質の過剰沈着とともにBUN値でみた腎機能が増悪していた。一方、リコンビナントHGFは糸球体内皮細胞を維持するとともに糸球体硬化の進展を抑制した。その結果、糖尿病マウスに見られた腎機能不全はHGFによって改善されることが判明した。

今回、原因疾患がまったく異なる慢性腎不全の2種類のモデルを用いてHGFの治療効果を解析した結果、HGFがネフロンの構成成分である糸球体と尿細管の両方に作用するdouble-functional renotropic factorであることが浮きぼりとなった。すなわち、高度のネフローゼを伴う腎症では尿細管代償性増殖の誘導が重要な治療標的であり、さらに糖尿病性腎症では糸球体内皮細胞の維持が進展遅延に重要と考えられた。HGFは糸球体と尿細管を含む腎再生/ 保護因子の本体であり、このような生理活性物質の体外的補充は慢性腎症の病態に基づく合理的な治療戦略となると期待される。