



東北大学



報道機関各位

平成 26 年 12 月 17 日
東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院医工学研究科
慶應義塾大学先端生命科学研究所

腸内環境改善による腎臓病治療法の開発 —便秘症の治療薬が腎臓病の治療薬になる可能性—

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科および医工学研究科病態液性制御学分野(宮城県仙台市)の阿部高明(あべ たかあき)教授らは、慶應義塾大学先端生命科学研究所(山形県鶴岡市)の福田真嗣(ふくだ しんじ)特任准教授、曾我朋義(そが ともよし)教授らの研究グループとともに、便秘症の治療薬として使用されるルビプロストンという薬剤に慢性腎臓病の進行を抑える効果があることを発見しました。

慢性腎臓病は腎臓の機能が進行的に低下していく病態ですが、現時点では進行を十分に抑制することが困難です。近年、腸内環境が腎臓病の病態に関与し、慢性腎臓病についても影響を与えていることが明らかになりつつあります。

阿部教授らは本研究において、便秘症治療薬であるルビプロストンが腎機能の悪化に伴って変化する腸内環境を改善させることにより、体内の尿毒素蓄積を軽減させ、その結果腎臓の障害進行を抑制する効果があることをマウスを用いた実験で明らかにしました。

本研究の成果は便秘症治療薬のルビプロストンが慢性腎臓病の新しい治療薬となりうる可能性を示す発見であり、今後、臨床での応用が期待されます。

今回の研究成果は、平成 26 年 12 月 18 日午後 5 時(日本時間 19 日午前 7 時)に米国腎臓学会学術誌 *Journal of the American Society of Nephrology* 電子版に掲載されます。

【研究内容】

高血圧や糖尿病などの種々の原因により生じる「慢性腎臓病」は慢性かつ進行性に腎機能が低下する病態であり、最終的に末期腎不全に陥るのみならず脳心血管疾患の発症率や死亡率を高めることで知られています。しかし慢性腎臓病の進行を抑制する治療としては高血圧や糖尿病に対する治療を行う以外にはないのが現状です。

腎臓という臓器は体内の恒常性(バランス)を調整する役割を果たし、体内の不要な物質を排泄することで体を常に“一定の状態”に保っています。しかし腎臓の機能が低下した慢性腎臓病の状態では本来、尿として排泄されるべき種々の毒

素である「尿毒素」(注 1)と呼ばれる物質が適切に排泄されず、血中に蓄積してしまいます。この蓄積した尿毒素は腎臓や心臓・脳など各種臓器に悪影響を与えることが知られており、腎臓病それ自体も更に悪化させてしまいます。これが尿毒症と呼ばれる症状で、これらの症状を軽減させることが腎臓病の進行を抑制する手段として期待されていました。

また、腎臓病で蓄積する種々の尿毒素のうち、最も悪い作用をするといわれているインドキシル硫酸などの産生には腸内細菌叢(注 2)が関わることがこれまで知られていました。さらに近年、慢性腎臓病では腸内細菌叢を含む腸内環境全体が悪い方向に変化していることも明らかになっていました(図 1)。これらの研究背景から、阿部教授らは慢性腎臓病の新しい治療ターゲットとして腸内環境および腸内細菌叢に注目して研究を続けてきました。

本研究では腸内環境を変化させる薬剤として、一般には便秘症の治療薬として使用されるルビプロストンの効果を検討しました。ルビプロストンは腸管内のクロライドチャンネル(注 3)を活性化させ腸液の分泌を増加させる作用を有しており、また腸管内容物の移動を促進させることから便秘症の治療薬として使用されています。

今回、阿部教授らは慢性腎不全の状態にしたマウスにルビプロストンを投与し、腎臓病の進行が抑制されるかを検証しました。その結果、ルビプロストンを投与した腎不全マウスでは投与していないマウスに比べて腸液の分泌が増加し、腎不全時における腸壁の悪化が改善されていました。

また次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の解析(注 4)を行ったところ、腎不全マウスでは *Lactobacillus*(ラクトバシラス)や *Prevotella*(プレボテラ)といった一般に善玉菌と呼ばれるような腸内細菌種の著明な減少が見られましたが、ルビプロストン投与によりこの善玉菌の減少が改善していることが明らかになりました。

さらに、CE-TOFMS(注 5)という装置を用い腎不全時に血液中に蓄積する尿毒素などの代謝物濃度をメタボローム解析により網羅的に測定した結果、ルビプロストンを投与したマウスでは腸内細菌に由来する尿毒素とされるインドキシル硫酸や馬尿酸といった物質の血中濃度が減少することが明らかになりました。これらの結果から、ルビプロストンは腸内環境・腸内細菌叢の変化を介して尿毒素の蓄積を減少させ、慢性腎臓病の進行を抑制すると考えられます(図 2)。

今回の成果から腸管は尿、血液透析と並ぶ“第三”の尿毒症物質排泄経路であり(図 3)、一般には便秘症の治療薬として使用されているルビプロストンが、慢性腎臓病の新しい治療薬として適用できる可能性が示唆されました。

本研究は既に国内・国外特許申請が行われている日本オリジナルの研究です。

今後、人への応用に向け、副作用の少ない低容量かつ腸で溶ける製剤の開発やルビプロストンの効果がある腎不全患者の選び方などの検討などを行い、実際の腎臓病患者への治療薬として使用できるように研究を継続します。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(B)「トランスポーターを介した腎不全悪性サイクルの遮断と治療」(研究代表者：阿部高明、研究期間 2011年～2014年)の支援を受けて行われたものです。

【用語説明】

(注 1)尿毒素：摂取されたタンパク質やアミノ酸が分解されてできた尿素などの老廃物。腸内細菌が産生し他物質が体内に吸収され、肝臓などで代謝されてできたインドキシル硫酸や馬尿酸なども尿毒素の一つである。

(注 2)腸内細菌叢(ちょうないさいきんそう)：ヒトの腸管には腸内細菌叢と呼ばれる数百種類でおよそ 100 兆個もの腸内細菌が生息している。この腸内細菌叢が消化液では分解できない食物繊維などを微生物発酵により代謝し、有用な代謝産物に作り替える働きをしている。一方で、人体に有害な代謝産物も産生することが近年明らかになりつつあることから、腸内細菌叢をよい状態に保つことが健康維持につながる可能性がある。

(注 3)クロライドチャンネル：小腸の粘膜にある、クロライド(塩素イオン、Cl⁻)を放出するための膜タンパク質。ルビプロストンによってクロライドチャンネルが活性化され、塩素イオンが腸管内に分泌されると浸透圧の関係で水分も腸管内に移動し、便が柔らかくなり排便が促される。

(注 4)次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の解析：腸内細菌叢のそれぞれの細菌に含まれる 16S rRNA をコードする遺伝子の配列の違いを調べることで菌種の割合を解析する。この解析において次世代シーケンサーと呼ばれる遺伝子解析装置を用いることで、腸内細菌叢の膨大な遺伝子データを詳細に解析することができる。

(注 5)CE-TOFMS(キャピラリー電気泳動－飛行時間型質量分析計, capillary electrophoresis-time-of-flight mass spectrometry)：慶応義塾大学が開発したキャピラリー電気泳動と飛行時間型質量分析計を組み合わせることで、血液などのサンプルに含まれるイオン性代謝物質を高感度に網羅的に分析することが可能な解析方法。

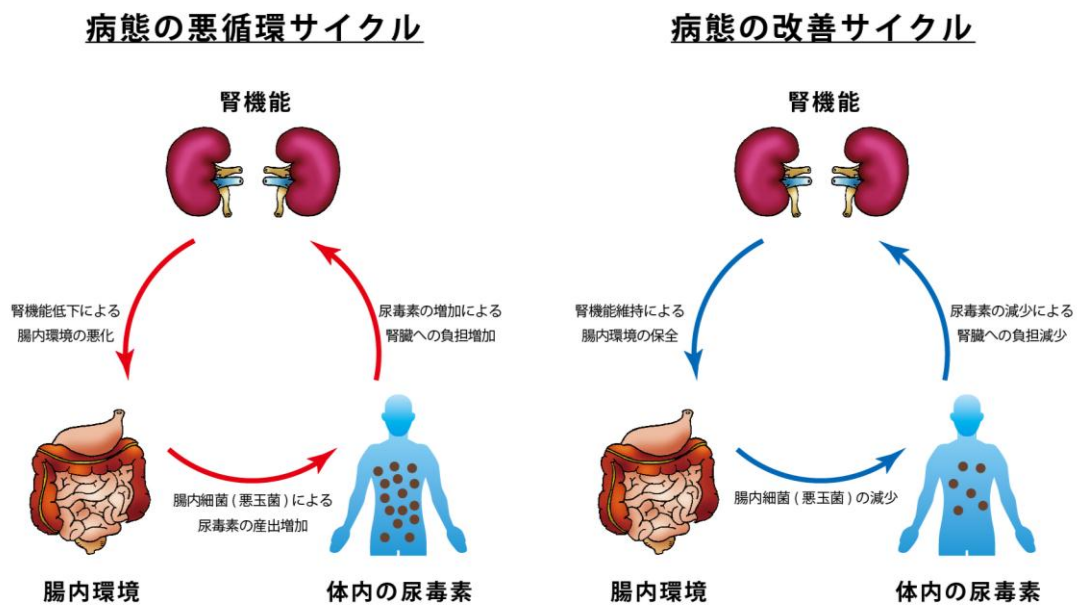


図 1. 慢性腎臓病における病態の変化

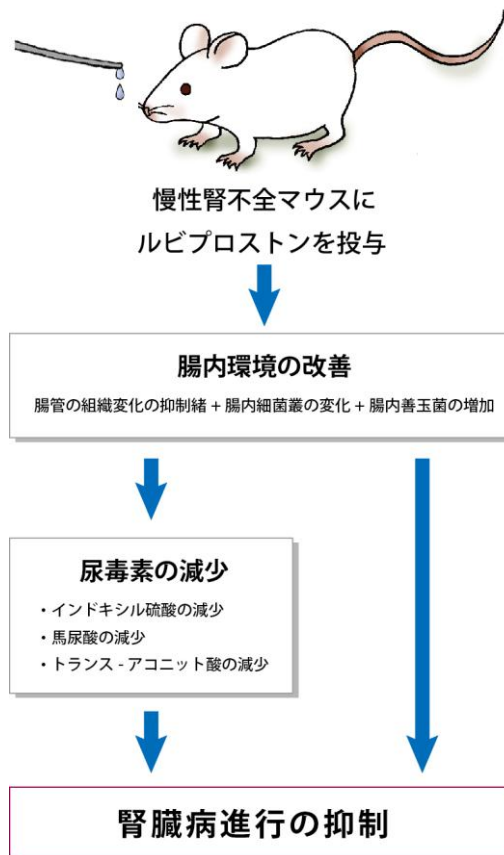


図 2. ルビプロストンの投与による効果

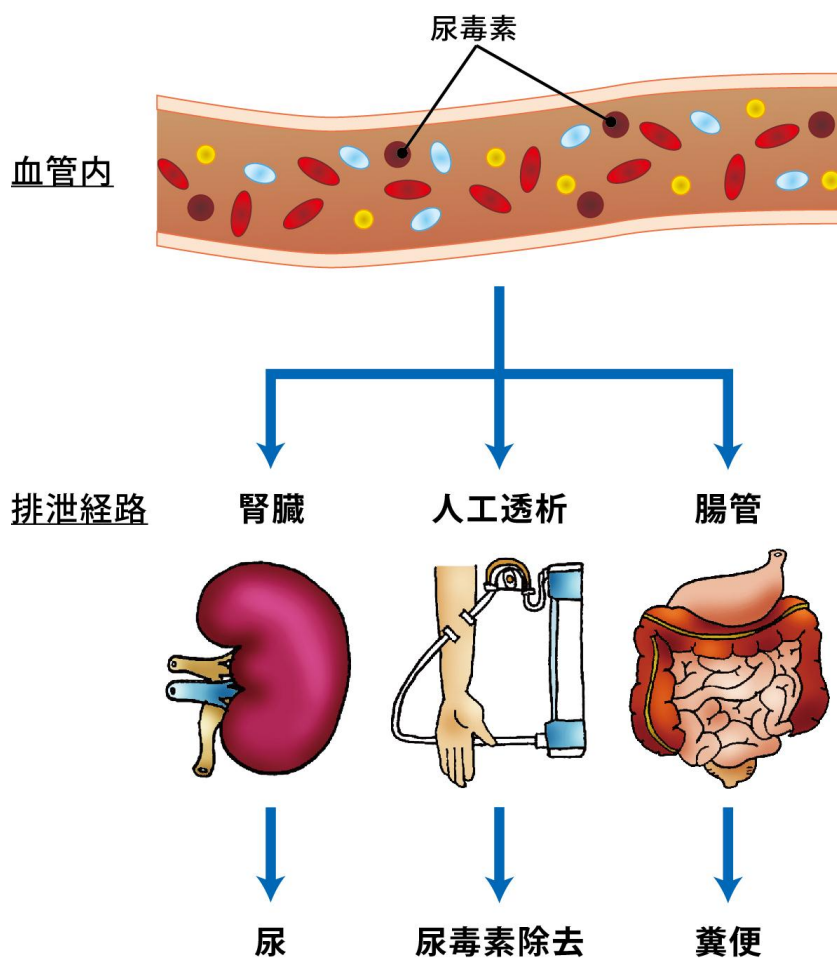


図 3. 尿毒素の排泄に関わる 3 つの経路

【論文題目】

Alteration of the intestinal environment by lubiprostone is associated with amelioration of adenine-induced CKD

: †Eikan Mishima, †Shinji Fukuda, Hisato Shima, Akiyoshi Hirayama, Yasutoshi Akiyama, Yoichi Takeuchi, Noriko N. Fukuda, Takehiro Suzuki, Chitose Suzuki, Akinori Yuri, Koichi Kikuchi, Yoshihisa Tomioka, Sadayoshi Ito, Tomoyoshi Soga and *Takaaki Abe (†co-first and *corresponding author)
(Journal of the American Society of Nephrology 電子版)

「ルビプロストンは腸内環境を変化させることでアデニン誘発性慢性腎臓病の進行を抑制する」

†三島英換、†福田真嗣、島 久登、平山明由、秋山泰利、竹内陽一、福田紀子、鈴木健弘、鈴木千登世、由利謙典、富岡佳久、伊藤貞嘉、曾我朋義、*阿部高明 (†筆頭著者、*責任著者)

米学術誌 Journal of the American Society of Nephrology 電子版に掲載

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

東北大学大学院医学系研究科・医工学研究科
病態液性制御学分野

教授 阿部 高明(あべ たかあき)

電話番号：022-717-7163

Eメール：takaabe@med.tohoku.ac.jp

慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科
先端生命科学研究所

特任准教授 福田 真嗣(ふくだ しんじ)

Eメール：sfukuda@sfc.keio.ac.jp

<報道担当>

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
講師 稲田 仁(いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：hinada@med.tohoku.ac.jp

慶應義塾大学先端生命科学研究所

渉外担当 佐藤 明子(さとう あきこ)

電話番号：0235-29-0802

FAX 番号：0235-29-0809

Eメール：office@ttck.keio.ac.jp