



東北大学



報道機関各位

2013年6月3日
東北大学大学院医学系研究科
東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

腎性貧血のモデルマウスを作成

～貧血治療法の開発に期待～

東北大学大学院医学系研究科の山本雅之教授(東北メディカル・メガバンク機構 機構長)、山崎瞬研究員、鈴木教郎講師らは、慢性腎臓病で併発する腎性貧血のモデル動物開発に成功しました。腎臓は体内の老廃物を排出するための臓器ですが、赤血球をつくるために必要なホルモン「エリスロポエチン(EPO)」を分泌する役割も担っています。そのため、慢性腎臓病を発症すると腎臓が十分なEPOをつくることができなくなり、重篤な貧血「腎性貧血」を引き起こします。これまでは適切な病態モデルマウスが存在しなかったため、腎性貧血の病態メカニズムは解明されていませんでした。本研究グループは、遺伝子組換え技術を駆使して、腎臓でEPOをつくることができずに重度の貧血を発症するマウスの作出に世界で初めて成功しました。また、このマウスを詳しく解析し、EPOをつくる細胞の実態や貧血の病態に関する新たな知見を得ました。この研究結果は、新たな貧血治療薬の開発や、貧血による心臓疾患などの合併症の対策へとつながる重要な成果です。本研究成果は、2013年6月3日(英国時間)に英国科学雑誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」のオンライン版で公開されます。

【研究の背景】

腎臓は、体内の老廃物を尿として排出する重要な役割を担っているため、慢性腎臓病にかかると様々な病気を引き起こします。また、赤血球をつくるホルモン「エリスロポエチン(EPO)」を分泌する臓器でもあるため、慢性腎臓病が進行するとEPOを十分につくることができずに、重篤な貧血「腎性貧血」をきたします。慢性腎臓病は糖尿病や高血圧といった生活習慣病によって引き起こされ、その患者数は国内だけで1,330万人と考えられており、成人の8人に1人がかかえる国民病となっています。しかし、モデル動物などの研究材料が不足しており、病態が解明されていないことから、効果的な治療法が開発されていません。

EPOは、赤血球をつくるのに不可欠なホルモンです。出生前は肝臓から分泌されますが、出生後は主に腎臓から分泌され、骨髄での赤血球形成を促進します(図1)。赤血球は酸素を運搬する役割を担うため、生体に供給される酸素の量が不足すると、EPOの分泌量が増大します。このため、酸素消費の激しい持久性スポーツ選手の間では、EPO製剤のドーピング利用が問題となっています。これまでに、腎臓でEPOをつくるメカニズムが明らかにされておらず、腎性貧血の病態は解明されていませんでした。

【今回の発見】

遺伝子組換え技術により、腎臓でEPOをつくることのできないマウスを作成しました。これまで知られている遺伝子改変マウスのうち、重篤な貧血を発症するものは出生することができませんが、今回のモデルマウスでは、肝臓からのEPO分泌量を維持させたため、十分な赤血球量を持って生まれてきました。出生後に腎臓が主要なEPO分泌臓器に切り替わると、徐々に赤血球が少なくなり、赤血球数が正常のマウスの4割ほどに低下し、重篤な貧血を発症しました。また、貧血に伴い心臓の負担が増えるため、心肥大が観察されたものの、寿命や繁殖能力に大きな変化は認められませんでした。この腎性貧血モデルマウスにEPO製剤を投与すると、赤血球数が増え、貧血が改善されました。このマウスでは、赤血球の前の段階の細胞が骨髄に蓄積しており、それらの細胞にEPOが作用して赤血球がつくられることが明らかになりました。さらに、このマウスを利用して、腎臓の中でEPOをつくる細胞を観察しました。その結果、腎臓に多数存在する線維芽細胞の多くがEPOをつくる能力を備えているものの、ごく一部の細胞だけが実際にEPOをつくっていることがわかりました(図2)。

【今後の展開と応用への期待】

本研究では、世界で初めて腎性貧血の遺伝子組換えモデル動物の作出に成功しました。このマウスによって、腎性貧血の病態解明が進み、効果的な治療法の開発に繋がると期待されます。本マウスを用いて、骨髄におけるEPOの作用機序の一端を解明しましたが、今後、新規に開発された貧血治療薬の投与方法や効果を検討する動物モデルとしても有用な材料となります。また、腎臓にはEPOをつくる能力を備えた細胞が多数存在するものの、ほとんどが休止状態であることがわかり、EPO分泌を促進する薬剤の開発に道筋を示すことができました。さらに、本研究で観察したように、貧血は心肥大などの症状を併発しますが、本マウスの解析から、貧血と合併症との関連について理解を深めることが可能となります。以上のように、本研究で開発したマウスを利用することにより、腎性貧血の理解を深め、新しい治療方法の開発が進むとなると期待されます。

なお、本研究は、文部科学省 科学研究費補助金の支援を受けて行われたものです。

【参考図】

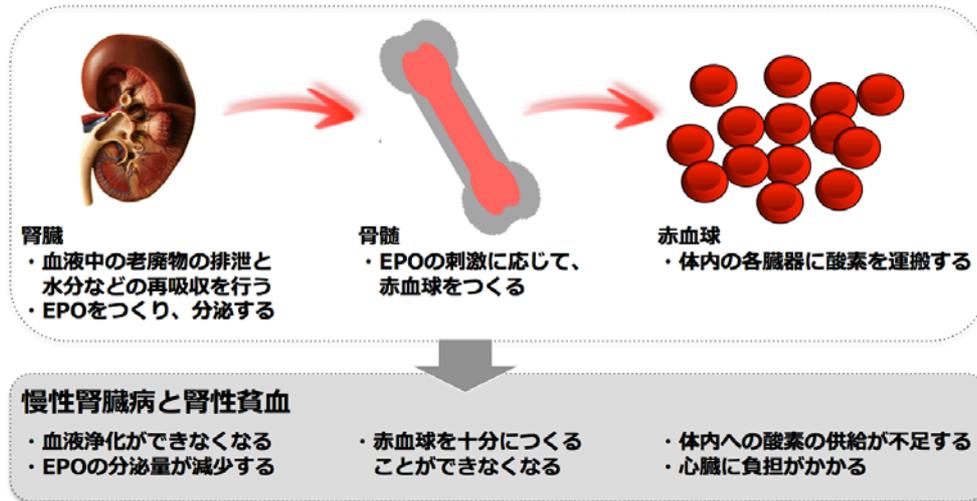


図1 エリスロポエチン(EPO)の作用と腎性貧血

エリスロポエチンは腎臓でつくり、骨髄にはたらきかけて赤血球をつくらせるホルモンです。慢性腎臓病により、腎機能が低下すると、腎臓からのEPOの分泌量が減少し、貧血になります。赤血球の数が減ると、体内への酸素供給量が不足するため、心臓に負担がかかり、様々な疾患の原因となります。

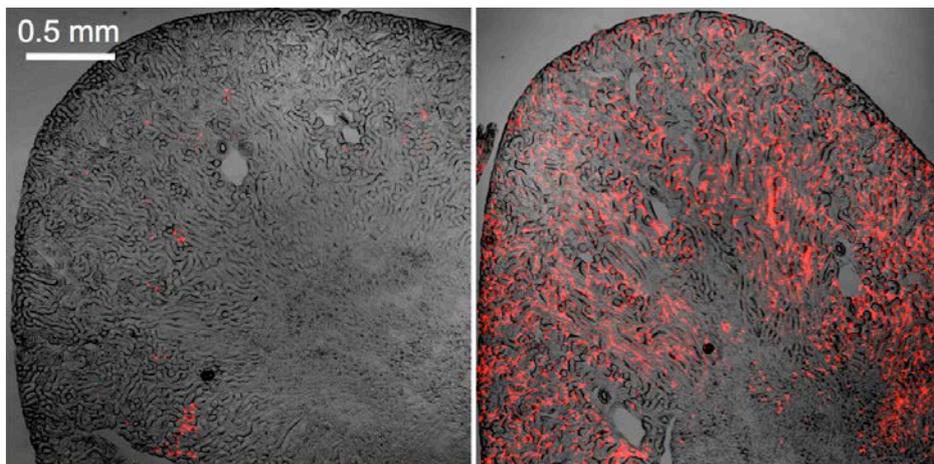


図2 エリスロポエチン(EPO)をつくる細胞の腎臓内での分布

通常、腎臓でEPOをつくらしている細胞(赤)は非常に少ないですが(左)、本研究で作出した慢性貧血のマウスを解析したところ、皮質と髄質外層という領域において、多くの細胞がEPOをつくる能力を有していることがわかりました(右)。

【用語解説】

エリスロポエチン(EPO): 赤血球産生を促進するホルモン。骨髄に存在する赤血球の前の段階の細胞に作用し、細胞分化・増殖を誘導する。胎児では主に肝臓でつくられるが、出生後は主に腎臓から分泌され骨髄で作用する。

腎性貧血: 腎臓の機能が低下する慢性腎臓病では、腎臓が硬化萎縮し、EPOをつくる細胞が変性する。そのため、EPOをつくる能力が著しく傷害されることにより発症する貧血。貧血が続くと心臓の負担が大きくなり、心筋梗塞や脳卒中などの心血管病のリスクが高まる。これまで、腎性貧血の治療には、遺伝子組換え技術によって生産されるEPO製剤が成果を挙げている。

【論文名】

A mouse model of adult-onset anaemia due to erythropoietin deficiency

「エリスロポエチン欠損による成体発症型貧血モデルマウス」

掲載予定誌: *Nature Communications*

【お問い合わせ先】

<研究内容に関すること>

東北大学大学院 医学系研究科 医化学分野

教授 山本 雅之(やまもと まさゆき)

Tel:022-717-8089 Fax:022-717-8090

E-mail: masiyamamoto@med.tohoku.ac.jp

東北大学大学院 医学系研究科 新医学領域創成分野

講師 鈴木 教郎(すずき のりお)

Tel:022-717-8206 Fax:022-717-8090

E-mail: sunorio@med.tohoku.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

長神 風二(ながみ ふうじ)

Tel:022-717-7908

Fax:022-717-8187

E-mail: pr-office@med.tohoku.ac.jp