

## 【糟野抄録】

### 糟野健司 短縮版

腎免疫疾患セミナー

～糟野腎疾患プロジェクトのご紹介～

尿細管細胞内チオレドキシンの減少を標的とした腎不全進行機序の解明と治療法開発

福井大学 腎臓病態内科学

糟野 健司

慢性腎臓病（CKD）は世界で6億9,500万人が罹患し国際的な問題となっている。

CKDは進行経路が未解明であるため、有効な治療法がなく、多くの患者が末期腎不全に至っている。本研究は、CKDの進行経路を明らかにすることで、新たな治療標的と治療法を見出すことを目的としている。ヒトチオレドキシン（TRX）は淀井らによって発見された細胞内還元活性を有する小分子タンパク質で、様々な生物学的ストレスに対して保護的な役割を果たしている。

腎臓では尿細管細胞に多く発現しており、過剰発現マウスは虚血再灌流腎障害に対して腎保護効果を示すことを報告した（Kasuno et al. *Kidney Int* 2003）。ヒト急性腎障害では腎内TRX発現が低下し尿中に酸化型のTRX排泄が増加していた（Kasuno et al. *AJP Renal Physiol* 2014）。尿中TRX排泄増加は糖尿病関連腎臓病の進行速度と関連していた（Tobino et al. *Nephrology (Carlton)* 2015）。急性腎障害44例の6年間観察では発症時の尿中TRX排泄が多い患者ほど透析導入が多かった。尿中TRXは迅速化学発光ELISAにより6分で測定でき、早期診断に貢献できる（Yokoi et al. *Clin Chim Acta* 507;271-279, 2020）。

さらに治療への応用に向けて、慢性腎臓病の進行や治りにどのような影響を与えるか調べた。その結果、腎臓の細胞内TRXを阻害するとレドックス依存的細胞周期制御因子Cdc25Cの不活化を介して細胞周期が停止し細胞分裂が止まることを発見した。また、マウスに重度の急性腎症を発症させると腎臓内のTRXが長期にわたって減少したままであることが分かり、腎障害の修復に必要な細胞分裂が止まることを突き止めた。一方で、TRX誘導剤を投与すると細胞分裂が回復し、急性腎障害の慢性化を抑える効果があることが分かった（Nishikawa et al. *BBRC* 2025、特許第7573284号）。

これらの結果より腎臓内のTRXが減少することで腎障害の修復がうまくいかず、腎臓病が慢性化してしまうことが分かった。今後研究が進むと、TRX誘導剤が腎臓病の慢性化を改善する治療薬になる可能性がある。また、尿中TRXをコンパニオン診断として用いることでTRX誘導剤治療の有効症例を選択し副作用を低減できる可能性がある（Kasuno et al. *Antioxid Redox Signal* 36;13-15, 2022）。