

報道解禁日時

新聞：3月9日（木）朝刊

テレビ・新聞・WEB：3月8日（水）19時



国立大学法人山梨大学

プレスリリース

プレスリリース

2017年3月7日

報道機関各位

山梨大学

甲状腺ホルモンが慢性腎臓病の 悪化を防ぐメカニズムを解明

本学の古屋文彦講師、北村健一郎教授（大学院総合研究部内科学講座第3教室）らの研究グループは、慢性腎臓病モデルマウスを用いて、甲状腺ホルモンが腎障害進行の抑制に重要な役割を担っていることを世界ではじめて明らかにしました。

本研究成果は、Nature 出版 Scientific Reports に、ロンドン時間の3月8日10:00（情報解禁 日本時間3月8日19:00）オンライン掲載されます。

（掲載 URL：<http://www.nature.com/articles/srep43960>）

本研究の社会的意義

慢性腎臓病（CKD）は、高血圧、糖尿病といったメタボリックシンドロームなどを原因として腎機能が低下した状態のことで、患者さんは約1,300万人（20歳以上の成人の8人に1人）と言われています。CKDはあるレベルまで悪くなってしまうと治ることはありません。CKDが悪化して末期腎不全となり、透析療法を必要としている患者さんは30万人を超えています。CKDの新しい治療法が開発されれば、CKD患者さんが透析療法を回避することが可能になります。

本研究の背景

頸部にある甲状腺で作られる「甲状腺ホルモン」は、血液に放出され体内を循環しています。「甲状腺ホルモン受容体」は全身の細胞に発現していて、甲状腺ホルモンの作用を伝えています。甲状腺ホルモンが低下した患者さんでは、その作用が弱くなり動脈硬化やメタボリックシンドロームのリスクが高いことが指摘されています。

マクロファージは本来、体内に侵入してきた細菌などの異物を貪食して排除する細胞と考えられてきました。近年の研究では、生体内の代謝産物にも応答して炎症反応を起こす多様な可塑性を有する細胞であることがわかってきました。メタボリックシンドロームの患者さんに多く見られる動脈硬化病変においてもマクロファージが関与しています。そこには炎症性サイトカインを産生して慢性的な炎症を進めて組織の破壊をおこす組織障害性マクロファージと、線維化を進めて炎症を収束させる組織修復性マクロファージが存在することが知られていますが、こうしたマクロファージの炎症細胞としての多様な分化のメカニズムはわかっていません。

CKD患者さんの腎臓や、メタボリックシンドロームの患者さんの血管では炎症細胞としてのマクロファージによる「慢性的な炎症」が、尿細管間質の線維化や動脈硬化の原因となっています。CKD患者さんの腎臓において、この炎症を軽減、収束させることができれば、腎機能の悪化を阻止することができるかもしれません。

マクロファージに発現している甲状腺ホルモン受容体が、炎症細胞が持つ「悪い働き」を抑制することができれば、CKDやメタボリックシンドロームの合併症の新しい治療法の開発につながることを期待できます。

方法と結果

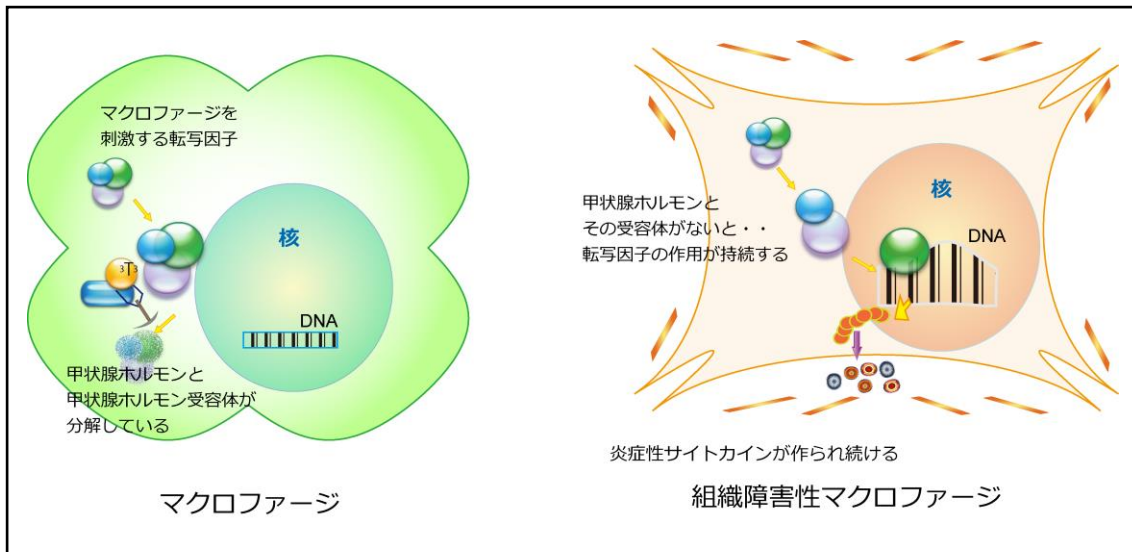
甲状腺ホルモン受容体が欠損したマウスの骨髄を正常マウスに移植し、造血細胞で特異的に内因性甲状腺ホルモン受容体が欠損したマウスを作成しました。この骨髄の甲状腺ホルモン受容体欠損マウスを用いて、片側尿管を結紮したCKDモデルを作成すると、通常のマウスと比較して、尿細管間質が線維化し、ひどい腎障害をおこすことがわかりました。

骨髄の甲状腺ホルモン受容体が欠損したマウスの腎臓では、組織障害性マクロファージが集簇し、尿細管間質の線維化や腎障害を引き起こしていました。通常の状態では、甲状腺ホルモン受容体はマクロファージの転写因子の働きを調節して、炎症性サイトカインの産生を抑制し、炎症を収束させていました。一方、甲状腺ホルモンの働きがなくなると、マクロファージで転写因子の働きが活性化し続けてしまい、炎症性サイトカインの産生が遷延する慢性炎症の状態が続き、腎障害が進行することがわかりました。

報道解禁日時

新聞：3月9日（木）朝刊

テレビ・新聞・WEB：3月8日（水）19時



今回の発見

CKDの腎臓では、尿細管間質で活性化した組織障害マクロファージが炎症性サイトカインを産生し続ける、慢性炎症の状態にあると考えられます。

慢性炎症は、マクロファージの転写因子の制御異常によって引き起こされ、その転写因子の制御には甲状腺ホルモンと甲状腺ホルモン受容体が関与していることがわかりました。

今回の展開

今回の結果は、CKDの病態において甲状腺ホルモンとその受容体による作用が重要な役割を果たすことを示すきわめて画期的なものです。これまで生活習慣の改善や高血圧、糖尿病に対する治療が中心であったCKD患者さんに、透析療法を回避するための新しい治療法開発につながる可能性が期待されます。

用語説明

慢性腎臓病（CKD）：腎機能が低下した状態で、末期腎不全や脳血管障害のリスクが高くなることが知られている。

マクロファージ：多くは造血幹細胞由来の単球が分化し、組織内に分布し細菌などの異物をとらえて貪食し消化するとともにサイトカインなどの蛋白質を放出し免疫情報を他の細胞に伝える。

甲状腺ホルモン：甲状腺で合成されるアミノ酸誘導体で、全身の細胞に発現する甲状腺ホルモン受容体に結合して、代謝効率の調整などの様々な作用を及ぼす。

報道解禁日時

新聞：3月9日（木）朝刊

テレビ・新聞・WEB：3月8日（水）19時

研究助成

この研究は日本学術振興会の科学研究費の助成を受けて行われました。

論文情報

掲載誌：Scientific Reports

掲載予定日時：ロンドン時間の3月8日10:00

（情報解禁 日本時間3月8日19:00）

論文タイトル：The ligand-bound thyroid hormone receptor in macrophages ameliorates kidney injury via inhibition of nuclear factor- κ B activities

著者：Fumihiko Furuya, Toshihisa Ishii, Shogo Tamura, Kazuya Takahashi, Hidetoshi Kobayashi, Masashi Ichijo, Soichi Takizawa, Masahiro Kaneshige, Katsue Suzuki-Inoue & Kenichiro Kitamura

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）山梨大学大学院総合研究部医学域内科学講座第3教室

講師 古屋 文彦（ふるや ふみひこ）

TEL：055-273-9602 E-mail：ffuruya@yamanashi.ac.jp

（広報に関すること）山梨大学総務部総務課広報企画室

TEL：055-220-8005 E-mail：koho@yamanashi.ac.jp