

演題

# トピロキソスタットの 腎糸球体上皮細胞(ポドサイト) 保護作用に関する基礎研究

座長

市田 公美 先生

東京薬科大学 薬学部 病態生理学教室 教授

演者

河内 裕 先生

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター  
腎分子病態学分野 教授

日時

2022年 **2月17日** (木) **11:50~12:40**

開催形式

WEBでのLIVE配信

※本セミナーはWEB配信となります。

上記時間帯のみご視聴いただけます。視聴方法は学会HPにてご確認ください。

学会HP <http://tsufu55.jp/>

# トピロキソスタットの 腎糸球体上皮細胞(ポドサイト) 保護作用に関する基礎研究

河内 裕 先生

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター  
腎分子病態学分野 教授

## 背景

新規キサンチン酸化還元酵素(XOR)阻害薬であるトピロキソスタットは高尿酸血症を伴う第3期CKD患者の蛋白尿抑制効果を持つことが報告されているが、蛋白尿抑制の作用機序は解明されていない。私たちの研究グループは、腎糸球体上皮細胞(ポドサイト)の足突起間に存在するスリット膜が、血漿蛋白が尿中に漏出するのを防ぐ最終バリアとして機能していること、多くの腎疾患における蛋白尿は、スリット膜のバリア機能の低下により発症することを明らかにしてきた。今回、トピロキソスタットのポドサイトに対する保護効果を検討した。

## 方法

(1)db/dbマウス糖尿病性腎症モデル、(2)スリット膜の主要構成分子であるネフリンに対する抗体で誘導されるネフローゼ症候群モデル、(3)FSGS様病態を誘導する薬剤であるアドリアマイシン(ADR)添加による培養ポドサイトの傷害モデルを用いて、ポドサイト傷害に対するトピロキソスタットの抑制効果を①ポドサイト傷害マーカーであるデスミンの発現抑制効果、②ポドサイト機能分子の発現低下に対する抑制効果を指標としてポドサイト保護効果の検証を行った。

## 結果

①db/dbマウス糖尿病性腎症モデルで明らかなポドサイト傷害、スリット膜分子構造の変化が確認された。トピロキソスタットは、同モデルにおけるネフリン発現の低下を抑制した。②抗ネフリン抗体誘導腎症では腎でXORが明らかに増加していることを観察した。同モデルではネフリンだけでなくスリット膜構成分子群、並びに足突起維持に重要な分子であるPodoplaninの発現低下が観察されたが、トピロキソスタットは、Podoplaninなどスリット膜近傍の膜蛋白の発現低下を抑制した。③ADRを培養ポドサイトに添加すると各種ポドサイト機能分子群の発現低下が観察されるが、トピロキソスタット処理群では、Podoplaninなどポドサイト機能分子の発現の増強が観察された。

## 考察

ネフリン刺激により誘導されるスリット膜障害モデルの腎でXORが明らかに増加していることが示された。トピロキソスタットは腎局所でのXOR活性を抑制することにより腎保護(ポドサイト保護)に働いたと想定される。蛋白尿は、それ自体が腎不全に進行させる悪化因子である。トピロキソスタットはCKDの病態進行の抑制に有効であると考えられる。また、蛋白尿は心、脳血管疾患発症の最も重要な危険因子であると報告されている。腎、他臓器疾患に共通する病態として局所でのXOR活性の亢進が想定される。トピロキソスタットは蛋白尿と共通の発症機序を有する他臓器組織障害にも有効である可能性が示された。