

HIF活性化薬の貧血・腎臓病・代謝異常への効果

～ポストEPO製剤の開発～

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

山崎 智貴 Tomotaka Yamazaki

田中 哲洋 Tetsuhiro Tanaka (講師)

南学 正臣 Masaomi Nangaku (教授)

● ABSTRACT ●

低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor ; HIF) は、細胞の低酸素応答を担う主要な転写因子である。HIFの活性化は内因性のエリスロポエチン (erythropoietin ; EPO) 産生や、体内での鉄利用を最適化することでヘモグロビン (Hb) 値を上昇させる。そのためHIF活性化薬は腎性貧血の新規治療薬として、現在臨床第Ⅱ相・第Ⅲ相試験まで進んでおり、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent ; ESA) 使用による副作用や高コストを回避し、ESA低反応性貧血を改善させることが期待されている。さらにHIF活性化薬は、さまざまな動物実験で、急性腎障害 (acute kidney injury ; AKI) を軽減させることや、肥満や糖・脂質異常症にも有益である可能性が報告されている。今後、網膜症や悪性腫瘍の進展を中心とした副作用に対する安全性や、長期使用の有効性についての検討が必要である。

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) の主要な合併症の1つとして、腎性貧血が挙げられる。腎性貧血は、CKDの進行に伴って腎臓でのEPO産生が低下することが原因で生じ、ESA投与による治療が一般的となっている。ESAによる治療の登場にて、CKD患者の輸血必要性は減少し、QOLを改善させることができたが、ESA治療に伴う副作用が問題視されている。心血管イベントを評価した大規模な無作為化試験であるCHOIR試験とTREAT試験において、ESA治療によってHb高値を目標とした群ではそれぞれ、心血管イベントの発生と脳血管障害の発生が有意に増加していた¹⁾²⁾。試験後解析によって、同イベントリスクの上昇は達成したHb値よりもESA使用量と相関していた。その理由は完全には明らかになっていないものの、ESAの造血作用以外の影響である、高血圧や血栓傾向が原因の1つとして考えられている³⁾。ESA低反応性は腎性貧血患者の10~20%に認

められる。ESA低反応の主要な原因は鉄欠乏・鉄代謝異常であるが、鉄剤投与にても改善しない場合もあり、治療に難渋する例も稀ではない。ESAに代わる新しい腎性貧血の治療法が望まれているのが現状である。

低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor ; HIF) は、低酸素で誘導される転写因子であり、細胞の低酸素応答に関与する遺伝子群の発現を協調的に誘導する。HIFの主要な機能として内因性EPO産生誘導が挙げられ、HIF活性化薬は腎性貧血の新しい治療薬として期待されている。現在、国内で5種類のprolyl hydroxylase domain (PHD) 阻害薬がHIF活性化薬として腎性貧血治療の臨床第Ⅱ相・第Ⅲ相試験まで進んでいる。現在までのところ、同薬による有効性と安全性が確認されており、一部のHIF活性化薬では国内製造承認申請が出されている段階にある。また、一部のPHD阻害薬には脂質代謝を改善させる作用が報告されており、さらにHIFの活性化は組織の低酸素適応応答を促すことから、虚血障害を共通背景に有する腎臓病に対して保護効果をもつ可能性があ