

# 低酸素ストレスと腎障害

Hypoxia in chronic kidney disease

菅原 真衣 Mai Sugahara ・ 田中 真司 Shinji Tanaka

田中 哲洋\* Tetsuhiro Tanaka ・ 南学 正臣\*\* Masaomi Nangaku

東京大学大学院医学系研究科腎臓内科学・内分泌病態学／特任講師\*／教授\*\*

## Summary

慢性腎臓病(CKD)は、腎機能がある程度低下すると、その後は共通の機序(final common pathway)をたどって不可逆的に進行していく。近年、この経路において尿細管間質の慢性低酸素が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。低酸素に曝された細胞は、転写調節因子である低酸素誘導因子(HIF)を介してさまざまな防御反応を示す。また、低酸素はエピジェネティックな変化をもたらす。これら低酸素バイオロジーを理解することはCKDの病態解明につながり、ひいては新たな治療法開発の一助になるものと期待される。

## Key words

- 低酸素ストレス
- 慢性腎臓病
- hypoxia inducible factor
- エピジェネティクス

## はじめに

慢性腎臓病(chronic kidney disease ; CKD)の基礎疾患は糖尿病、腎硬化症、慢性糸球体腎炎など多岐にわたるが、腎機能がある程度低下すると、その後は共通の機序(final common pathway)をたどって不可逆的に末期腎不全に進行していく<sup>1)</sup>。病理学的研究によって、腎臓病の予後は糸球体障害よりも尿細管障害とよく相関することが明らかとなり<sup>2)3)</sup>、final common pathwayの主座は尿細管間質にあると考えられるようになった。さらに、2000年にNormanらが「慢性低酸素仮説」<sup>4)</sup>を提唱し、現在では尿細管間質の慢性低酸素がCKDにおいて重要な役割を果たしていることが広く認識されている<sup>5)</sup>。

本稿では、腎臓が低酸素に陥るメカニズムや、低酸素を標的としたCKDの治療戦略について概説する。

## 1 腎循環の解剖学的特徴(図1)<sup>6)</sup>

腎臓は、心拍出量の約25%を受ける血流豊富な臓器である。しかし、これは主に十分な糸球体濾過量を確保するためのものであり、以下に述べる解剖学的特徴