

序 文*

本田浩一**

はじめに

腎性貧血は慢性腎臓病（CKD）の進行に伴い発症する合併症であり、貧血の程度に不相応なエリスロポエチン（EPO）の産生・分泌の不足（相対的なEPO欠乏）が主因である。

腎性貧血治療のブレイクスルーは遺伝子組換えヒトEPO（rHuEPO）製剤の実用化であろう。rHuEPO製剤が臨床応用される以前は蛋白同化ホルモンなどで治療が行われたが、有効な治療法ではなく、多くの患者が繰り返す赤血球輸血に頼らざるをえず、その結果、鉄過剰症や輸血後肝炎に苦しんでいた¹⁾。

2019年に新たな腎性貧血治療薬、低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬が上市され、rHuEPOをはじめとする赤血球造血刺激因子製剤（ESA）療法に加えて腎性貧血治療の選択肢が増えた。HIF-PH阻害薬は生理的なレベルで内因性EPO産生を促す薬剤であり、ESAによるEPOの補充療法とは作用機序が異なる。

今回、『腎性貧血：HIF-PH阻害薬への期待と課題』を特集するにあたり、今一度、EPOの発見と腎性貧血治療の歴史を振り返ってみたい。

I EPO発見の歴史

腎性貧血に関する研究は、今から約150年前のBertらの研究まで遡る（図）。1878年にBert

らは高山病が低酸素状態で発症することをはじめ報告した。また、1989年にViaultらは高地の住人が多血症（赤血球増加症）を発症することを見出した。これらの研究が赤血球造血に関するはじめての科学的な報告である²⁾。

1906年に赤血球造血とEPOの役割に関する仮説が提唱された。Carnotらは血中に造血刺激因子hemopoietinが存在し、その作用で赤血球造血が維持されるとの画期的な概念を報告したのである³⁾。この仮説をきっかけとしてEPOの研究が大きく前進することになった。

1950年にReissmannは並体結合（パラビオーゼ）ラットモデルで赤血球数が液性因子により調節を受けることを確認した³⁾。さらに1953年にはErslevらが鷦鷯ウサギを用いた研究により造血因子が存在することを証明した⁴⁾。Hemopoietin仮説から実に50年を経てのことである。なお、EPOの名称は1948年にBonsdorffらが提唱したとされるが⁵⁾、それ以前の1936年に小宮悦造が称したことが記録されている⁶⁾。

II EPOのクローニングとrHuEPOの実用化

1957年、JacobsonらによりEPOの90%が腎臓から産生されることが証明された⁷⁾。1976年には熊本大学のMiyakeらが2.5トンの再生不良性貧血患者の尿からEPOの純化・精製に成功した⁸⁾。Miyakeらが精製した尿中EPOをもとに、1985年

* Introduction

key words : エリスロポエチン、ESA、HIF-PH 阻害薬

** 昭和大学医学部内科学講座 腎臓内科学部門 HONDA Hirokazu

に Jacobs らと Lin らにより EPO 遺伝子がクローニングされた^{9,10)}。その後、精力的に EPO 製剤の開発が進み、そのわずか 5 年後の 1990 年、注射薬として rHuEPO 製剤の臨床応用、実用化が実現したわけである。rHuEPO 製剤の登場により CKD 患者の貧血治療が劇的に変わり、容易に貧血管理ができる時代となった。日常生活動作 (ADL) と生活の質 (QOL) の改善、うっ血性心不全を含む

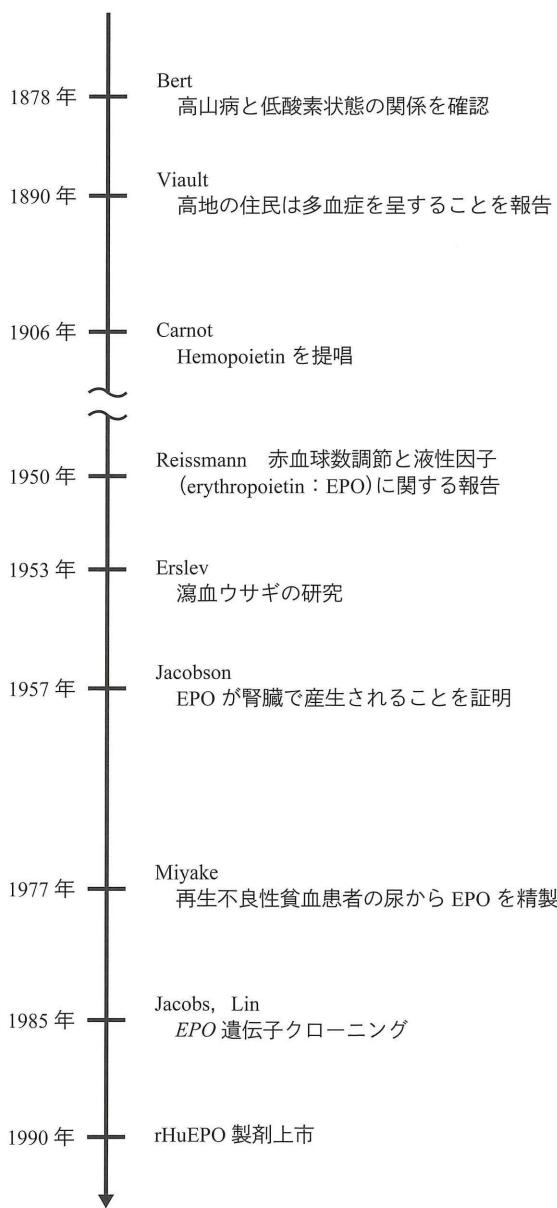


図 エリスロポエチン研究の歴史

心疾患の進展抑制、輸血の回避など大きな利点が得られた。

一方、rHuEPO 製剤は作用持続時間が短く、適正な貧血管理のためには頻回投与が必要となり、保存期 CKD 患者や連続携行式腹膜透析 (CAPD) 患者の管理に問題が生じた。また、rHuEPO 製剤投与に伴う抗 EPO 抗体陽性赤芽球癆の発症が報告され、これらの問題を解決すべく長時間作用型の ESA (ダルベポエチンアルファとエポエチンベータペゴル) が開発された。これらの ESA は保存期および透析期 CKD 患者の目標ヘモグロビン (Hb) 値の達成・維持、ADL や QOL、予後の改善に大きく貢献した。しかし、ESA 療法が発展するにつれて新たな問題点が明らかとなった。いわゆる ESA 低反応性の問題である。

III 低酸素誘導因子 (HIF) と HIF-PH 阻害薬

1995 年、Semenza らは細胞内低酸素応答系の機序を報告した。HIF-1 が細胞の低酸素応答を担う主要な転写因子であり、低酸素状態に呼応してプロリン水酸化酵素 (PH) による制御を受けることを明らかにしたのである。その後、急速な当該領域の研究の進歩から HIF-PH 阻害薬の開発が進み、2019 年に実用化された。EPO 研究のはじまりから 150 年、多くの先人たちの研究成果が、新たな薬剤の開発を導いたわけである。

経口薬である HIF-PH 阻害薬は、ESA の問題を解決する腎性貧血治療の夢の薬剤なのか。HIF-PH 阻害薬の上市から 3 年の時が流れた。本特集のなかで「HIF-PH 阻害薬への期待と課題」について検証できればと思う。

文 献

- 1) 本田浩一：腎性貧血の歴史. 日本透析医学会：日本透析医学会 50 周年記念誌, pp227-231, 日本透析医学会, 2018
- 2) 平嶋邦猛：エリスロポエチン. 日内会誌 91 : 1983-1988, 2002
- 3) Reissmann KR : Studies on the mechanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia. Blood 5 : 372-380, 1950
- 4) Erslev A : Humoral regulation of red cell production. Blood 8 : 349-357, 1953

- 5) Bonsdorff E, Jalavisto E : A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiol Scand* **16** : 150–170, 1948
- 6) 小宮悦造：造血促進物質ノ命名ニ就テ. *熊本医会誌* **12** : 2355, 1936
- 7) Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, et al : Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* **179** : 633–634, 1957
- 8) Miyake T, Kung CK, Goldwasser E : Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* **252** : 5558–5564, 1977
- 9) Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, et al : Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* **313** : 806–810, 1985
- 10) Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al : Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* **82** : 7580–7584, 1985

告知板

(1)

■第46回（令和4年度）東京電機大学ME講座 －先端技術がひらく医療と福祉の未来－

開講期間：令和4年9月27日(火)～12月6日(火)
毎週火曜日、全10回

※ただし11月8日(火)は除く

時 間：1時限目 18:10～19:25

2時限目 19:40～20:55

開催方法：Zoomによるオンライン講座

定 員：80名(先着順)

受講料(消費税込)：

企業・団体(3名枠・日毎交替可) 60,000円

企業・団体(1名枠・日毎交替可) 40,000円

個 人 (全日程受講・1名) 30,000円

大学院生 (全日程受講・1名) 10,000円

学部生 (全日程受講・1名) 8,000円

受講日指定(1回・1名) 8,000円

*個人について、本学卒業生は受講料を10%引きとする。

受講対象：医療関連企業技術者、医師、技師(臨床検査技師、臨床工学技士等)、その他医療・福祉従事者、大学院生、学部上級生、専門学校生、その他MEに関心のある方

申込方法：産官学連携担当Webページよりお申し込みください。受講料は銀行振込。

申込期間：9月1日(木)から各講義日の1週間前まで

修了証：講座の課程を7回以上修了した者には修了証を授与

ME講座担当：

工学研究科 植野彰規教授(コーディネーター),
桑名健太准教授

理工学研究科 本間章彦教授, 大西謙吾教授,
荒船龍彦教授, 大越康晴准教授,
田中慶太教授, 矢口俊之准教授

未来科学研究科 川澄正史教授

東京電機大学ME会 福井康裕会長

講座題目、講師：<https://www.dendai.ac.jp/crc/tlo/me/>

お問合せ先：

〒120-8551 東京都足立区千住旭町5番
東京電機大学 研究推進社会連携センター 産官学連携担当

TEL 03-5284-5225 FAX 03-5284-5242

e-mail : me-kouza@jim.dendai.ac.jp

HP : <https://www.dendai.ac.jp/crc/tlo/>