

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

腎性貧血に関連する研究は、今から約 150 年前の Bert らの研究までに遡る (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て報告した。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²⁾。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 らが瀉血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

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ベゴル) 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

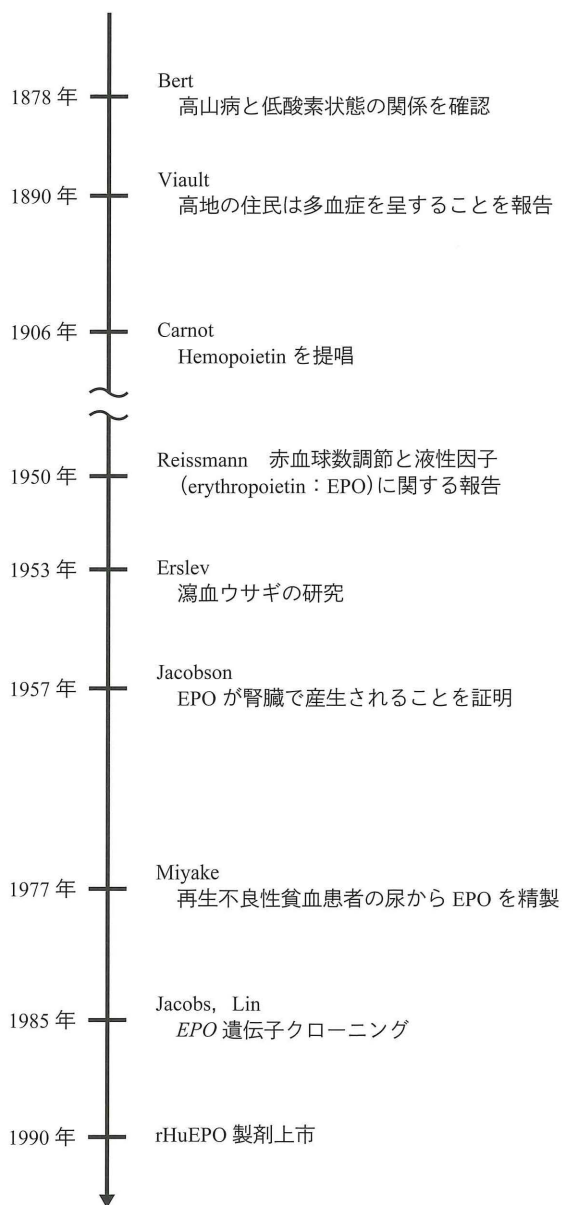


図 エリスロポエチン研究の歴史

- 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/>