

腎性貧血 Medical Science Letter

HIF-PH阻害薬は、低酸素応答機構を亢進させ赤血球産生を誘導させると考えられています

Message

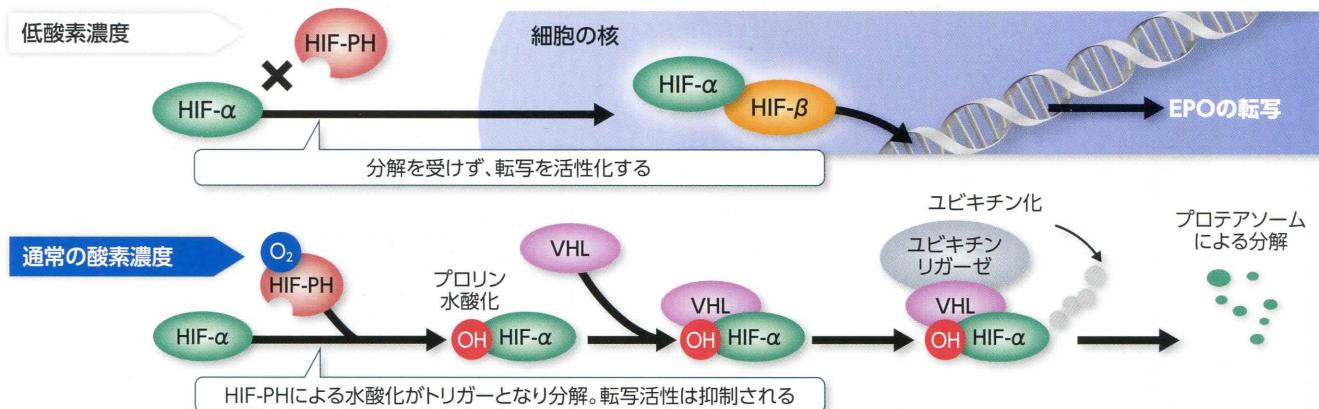
EPOの転写を促進するHIFは通常の酸素濃度では常に分解を受けています。

HIF-PH阻害薬は、低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素(HIF-PH)を阻害することによるHIFの蓄積を介して、EPO遺伝子の転写を促進すると考えられています。

編集協力 深水 圭 先生 久留米大学医学部 内科学講座腎臓内科部門 主任教授

通常の酸素濃度では、HIF-PHによる水酸化が転写因子HIF- α の分解を誘導する

図1 低酸素濃度および通常の酸素濃度における、HIFによるEPO遺伝子の転写



Maxwell PH, et al. Nat Rev Nephrol 2016; 12(3): 157-168より作図

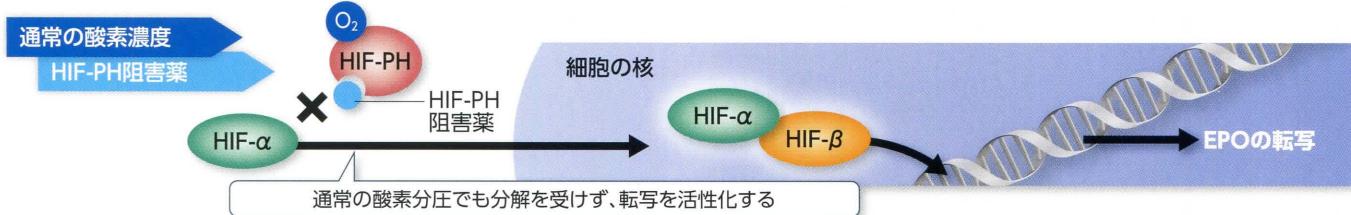
身体には、高山などの低酸素濃度でも体内的状態を一定に保つ調整機能、いわゆる「低酸素応答」が存在します。低酸素濃度でのEPOの増加はその代表的なものであり、赤血球産生を誘導することで体内の酸素不足を補うと考えられています¹⁾。

転写因子であるHIF- α は、EPO遺伝子の転写を促進します(図1上)が、その活性は低酸素濃度では高く、通常の酸素濃度では低く制御されています。これは、通常の酸素濃度においてHIF- α が常に分解されるた

めです。この過程には多くのタンパク質が関与しますが、その「トリガー」を引く役割を果たすのが、HIF- α を水酸化するHIF-PHです。体内に一定以上の酸素が存在する場合、酸素がHIF-PHに結合し、水酸化を触媒する酵素活性を促進します。水酸化されたHIF- α は、VHLタンパク質との結合、ユビキチン化を経て、タンパク質の「分解工場」であるプロテアソームによって、分解されます(図1下)²⁾。

HIF-PH阻害薬存在下では、通常の酸素濃度でもHIF- α が安定化される

図2 HIF-PH阻害薬存在下での、HIFによるEPO遺伝子の転写



Maxwell PH, et al. Nat Rev Nephrol 2016; 12(3): 157-168より作図

HIF-PH阻害薬は、その名通りHIF-PHに結合し酵素活性を阻害します。その結果、HIF- α 分解のトリガーである水酸化が抑制されるため、通常の酸素濃度においてもHIF- α が分解されず、EPO遺伝子の転写が促進されると考えられています(図2)²⁾。

従来、腎性貧血治療では低下したEPO産生をESA投与により補う治療が広く用いられてきましたが³⁾、HIF-PH阻害薬の登場により内因性のEPOを増加させる新たな治療戦略が実現しました。

おわりに

HIF-PH阻害薬は低酸素応答の仕組みを上手に活用した薬剤といえます。新たな腎性貧血治療薬の薬理作用や特性を正しく理解し、活用することは大変重要と考えています。

EPO : エリスロポエチン, Erythropoietin

HIF : 低酸素誘導因子, Hypoxia Inducible Factor

HIF-PH : HIFプロリン水酸化酵素, HIF-Prolyl Hydroxylase

VHL : von Hippel-Lindau腫瘍抑制蛋白, von Hippel-Lindau tumor suppressor(pVHL)

ESA : 赤血球造血刺激因子製剤, Erythropoiesis Stimulating Agent

1) Majmundar AJ, et al. Mol Cell. 2010; 40(2): 294-309.

2) Maxwell PH, et al. Nat Rev Nephrol. 2016; 12(3): 157-168.

3) 日本透析医学会編. 日本透析医学会雑誌. 2016; 49(2): 89-158.