

女性ホルモンは生涯を通じて急性腎障害の感受性を逆に制御する

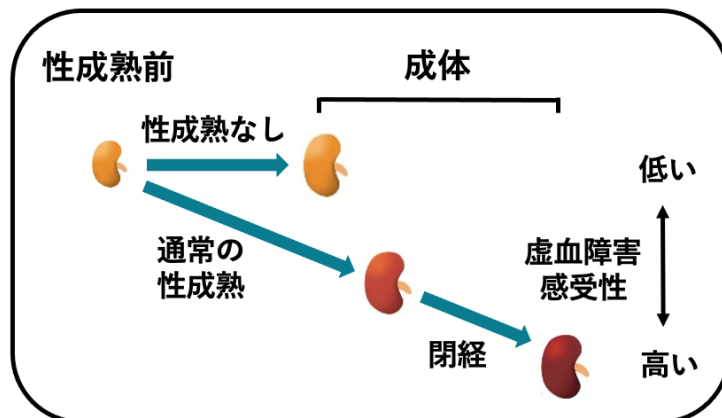
性成熟期と成人期のエストロゲンが急性腎障害への感受性に与える影響

—腎障害におけるエストロゲンの二面性—

概要

これまで、成人期のエストロゲンは腎障害に対して保護的に働くことが、動物学的実験や疫学研究で報告されてきました。一方、慢性腎臓病^(注1)を有する小児の患者さんでは、血中エストロゲン濃度^(注2)の上昇する性成熟期（思春期）に腎疾患の進行が加速する現象が知られていましたが、その機序は不明でした。京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学 柳田素子 教授（兼：高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点（WPI-ASHBi）主任研究者）、北井悠一郎 同特定病院助教らの研究グループは、マウスを用いて性成熟と腎障害感受性の関連を調べました。その結果、性成熟後に卵巣摘出術を行った閉経モデルマウスの腎臓は虚血再灌流障害^(注3)に対して影響を受けやすいのに対して、性成熟前に卵巣摘出術を行なった性成熟欠如モデルマウスの腎臓は、虚血に対して抵抗性が高いことを見出しました。エストロゲンは、性成熟期には腎障害の進行を促進する一方、成人期には腎障害に対し保護的に働くことが示唆されました。この研究成果は、一生涯でのエストロゲンの二面性を動物実験により明らかにしたもので、性ホルモンと腎臓病に関する理解を深めるものです。

本成果は、2024年11月5日（米国東部時間）に国際学術誌「*Kidney International*」にオンライン掲載されました。



性成熟期と成人期におけるエストロゲン欠如の影響の違い

1. 背景

思春期は、性ホルモンの分泌が急激に増え、性成熟が進むとともに、腎臓をはじめとする臓器の二次性徴にとっても重要な時期です。慢性腎臓病を有する小児では、思春期における成長の遅れが指摘されており、小児にとって慢性腎臓病の進行抑制は、重要な課題となっています。また、思春期に腎疾患の進行そのものが加速する現象が以前より知られていました。思春期の腎機能低下の加速に関しては、思春期における代謝の変化や体型の変化などに起因することが想定されていましたが、その具体的なメカニズムは不明なままでした。

2. 研究手法・成果

研究グループは、性成熟前および性成熟後に卵巣を摘出し、エストロゲンの分泌を中断した性成熟欠如モデルマウスおよび閉経モデルマウスを用いて、腎臓に虚血再灌流障害を引き起こし、それぞれのモデルでの腎臓の虚血に対する感受性を比較検討しました。その結果、性成熟後に卵巣を摘出した閉経モデルマウスの腎臓は虚血に感受性が高く、影響を受けやすいのに対して、性成熟前に卵巣摘出した性成熟欠如モデルマウスの腎臓は、虚血に対して抵抗性が高いことを見出しました。

また、性成熟欠如モデルマウスの腎臓では、成長に伴い発現が減少する IGF-1R（インスリン様成長因子 1 受容体）が、仔マウスと同様に高発現していることを見出しました。そこで、腎成熟過程（思春期頃）のマウスで近位尿細管（注4）特異的に IGF-1R の発現を欠損させ、虚血再灌流障害を引き起こすと、虚血に対して強く影響を受けることを見出しました。このことから、性成熟欠如モデルマウスの腎臓において、腎成熟期に IGF-1R が高発現していることが、虚血再灌流障害へ抵抗性が高いことの一因であることが示されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、生涯におけるエストロゲンが腎臓に与える影響の二面性を明らかにしました。腎臓病に対する性ホルモンの影響は当初考えられていたよりも複雑であり、女性の生涯における腎臓病の制御に深くかかわっている可能性があります。加えて、本研究は、思春期における腎疾患進行加速のメカニズムの一端を説明する可能性があります。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は以下の資金の援助を受けて行われました（最下段以外の研究開発代表者：柳田素子）。

- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)・革新的先端研究開発支援事業(AMED－CREST)「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」研究開発領域における研究開発課題「腎臓病において組織障害と修復を制御す微小環境の解明と医学応用」、腎疾患実用化研究事業「ヒト腎臓病における 3 次リンパ組織の役割の解明と治療介入対象としての蓋然性の検討」、健康・医療分野におけるムーンショット型研究開発等事業「炎症誘発細胞除去による 100 歳を目指した健康寿命延伸医療の実現」、橋渡し研究戦略的推進プログラム「アカデミア発先端医療技術の早期実用化に向けた実践と連携」、老化メカニズムの解明・制御プロジェクト 個体・臓器老化研究拠点
- 文部科学省科学研究費助成事業新学術領域研究・学術研究支援基盤形成「腎構成細胞「垂集団」の細胞老化が腎臓の老化と障害応答性に与える影響の解明」
- 文部科学省科学研究費助成事業・特別研究員奨励費「エリスロポエチンから細胞外マトリックスへ；腎線維芽細胞のスイッチ機構」（研究代表者:北井悠一郎）

<用語解説>

注1：慢性腎臓病：何らかの原因で腎臓の機能が慢性的に低下する病気のことです。

注2：エストロゲン：卵巣から分泌される性ホルモンの一つです。

注3：虚血再灌流障害：腎臓の動脈静脈を一定時間遮断したのち、再度灌流させることで起こる腎障害のことです。

注4：近位尿細管：腎臓を構成する単位であるネフロンにおいて、水、電解質、アミノ酸、糖などの大部分の再吸収にかかわる重要な部位であり、腎臓で最も大きな体積を占めます。

<研究者のコメント>

「エストロゲンは虚血再灌流障害に対して保護的であると一般的に考えられており、卵巣摘出の時期によって虚血再灌流障害の表現系が変化することは予想外の結果でした。性差に関する腎疾患の研究は、最近盛んに行われていますが、性成熟期と成人期の性ホルモンの影響は一般的に分けて考えられてきませんでした。本研究は、性ホルモンと腎疾患の進展を考える上で、今後、重要な知見になると考えています。」

<論文タイトルと著者>

タイトル：Female sex hormones inversely regulate acute kidney disease susceptibility throughout life
(女性ホルモンは生涯を通じて急性腎障害の感受性を逆に制御する)

著者：Yuichiro Kitai, Naoya Toriu, Takahisa Yoshikawa, Yoshiki Sahara, Sonoko Kinjo, Yoko Shimizu, Yuki Sato, Akiko Oguchi, Ryo Yamada, Makiko Kondo, Eiichiro Uchino, Keisuke Taniguchi, Hiroyuki Arai, Takayoshi Sasako, Hironori Haga, Shingo Fukuma, Naoto Kubota, Takashi Kadowaki, Minoru Takasato, Yasuhiro Murakawa, Motoko Yanagita

掲載誌：Kidney International DOI：10.1016/j.kint.2024.08.034