**三重医学若手研究者賞**

**氏名（年齢）　竹下　敦郎　（35歳）**

**所属・職名**　三重大学医学部附属病院　糖尿病・内分泌内科　医員

**受賞の感想と今後の抱負**

　この度は医学若手研究者賞という名誉ある賞を賜り、大変光栄に思います。ご指導いただいた免疫学講座のガバザ・エステバン先生および共に研究を行った先生方、代謝内分泌内科学講座の矢野裕先生および支えてくださった先生方へ、改めて深く御礼申し上げます。今後もより研究活動に邁進する所存でございます。引き続きご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

**受賞テーマ**

トロンボモジュリンはGPR15/AKTシグナル経路を介して、TGFβ1により生じる慢性腎臓病に対し改善作用を示す

**研究の概要と将来展望**

慢性腎臓病(CKD)は先進国の約13％もの成人が罹患し、最終的に末期腎不全に至ると維持透析もしくは腎移植といった腎代替療法が必要となる。基礎疾患に関わらず、CKDの最終的かつ共通の病理学的結果は腎線維化であるが、腎線維化を標的にした有効な治療戦略は存在しない。一方、トロンボモジュリンは、血管内でトロンビンと結合しプロテインCを活性化プロテインCに変換することで抗凝固作用を有するが、近年は抗炎症作用、細胞保護作用が注目されている。

　申請者らは以前、肺線維症モデルマウスに対するトロンボモジュリンの腹腔内投与が肺線維症悪化を抑制しうることを報告した(Am J Pathol 2017, 187: 2312-2322)。慢性腎疾患の進展には腎線維化が大きく関わっており、本研究におけるトロンボモジュリンの抗線維化作用は慢性腎臓病の進行の抑制に寄与する可能性が示された。

　今回我々は慢性腎疾患の腎線維化に対するトロンボモジュリンの作用を検証するにあたって、新規に腎ポドサイト特異的TGFβ1トランジェニック(TG)マウスを開発した。本TGマウスは腎糸球体においてヒトTGF-β1を過剰発現し、本マウスの野生型に対する優位な腎線維化の進行、腎機能悪化を認めた。

　ヒト組換えトロンボモジュリンが抗線維化作用および抗アポトーシス作用を通じて慢性腎疾患の進行抑制に寄与するかどうかを確認するため、野生型およびTGマウスに対してヒト組換えトロンボモジュリンまたは生理食塩水の腹腔内投与を1か月間行った。同実験においては野生型と比較してTGマウスで血中クレアチニン増加、尿中微量アルブミン増加、糸球体硬化症および尿細管間質線維化の進行を認めたが、ヒト組換えトロンボモジュリンを投与したTGマウスは非投与群と比較して前述の変化が抑制されることが明らかとなった。

　さらに、ヒト初代培養ポドサイトを用いたトロンボモジュリンの作用機序を検証した実験においては、ヒトTGFβ1処理によりヒトポドサイトのアポトーシス増加、線維化マーカーの上昇を認めたが、ヒト組換えトロンボモジュリンでの前処置によりこれらの変化は抑制されることが明らかとなった。さらに、G蛋白共役受容体(GPR)15に対するsiRNAを用いた検討では前述のポドサイト保護作用が打ち消された。

　これらの結果から、我々はヒト組換えトロンボモジュリンがGPR15を介した抗線維化作用、抗アポトーシス作用を通じて慢性腎臓病・腎線維症マウスの慢性腎疾患の進行を抑制することを初めて報告した。

**関連分野における本研究の特筆すべき点**

　腎ポドサイト特異的ヒトTGFβ1トランスジェニックマウスはこれまでの腎障害モデルマウスと比較し、腎摘出や腎動脈結紮、薬剤投与といった侵襲的処置を必要としない。そのためより非侵襲的で慢性腎臓病の病態に近い状態で治療薬等の研究に用いることが可能な動物モデルが作成できたといえる。

　また、ヒト組換えトロンボモジュリンは実臨床で使用されている薬剤であることから、ヒトにおける安全性および副作用は既に確認されている。

**本研究の将来期待される点**

　腎ポドサイト特異的ヒトTGFβ1トランスジェニックマウスの腎障害は緩徐、慢性的な進行を示しており、急激な腎障害の進行による実験動物の死亡や衰弱などのトラブルがない。そのため、本TGマウスとストレプトゾトシンを組み合わせた糖尿病性腎症モデル、アンジオテンシン2と組み合わせた高血圧、腎硬化症モデルなど多岐に渡る慢性腎臓病モデルマウスへと派生させることが期待できる。

　また、ヒト組換えトロンボモジュリンは腎線維化という慢性腎臓病の共通の経路を標的としており、基礎疾患によらず効果が期待できる。さらに、播種性血管内凝固症候群で本邦承認済の薬剤であり、新規の薬剤と比較して、慢性腎臓病治療薬として早期に実現しうるものと考えられる。

**本研究に関連する代表的な原書学術論文（１編）**

Takeshita A, Yasuma T, Nishihama K, D'Alessandro-Gabazza CN, Toda M, Totoki T, Okano Y, Uchida A, Inoue R, Qin L, Wang S, D'Alessandro VF, Kobayashi T, Takei Y, Mizoguchi A, Yano Y, Gabazza EC.

Thrombomodulin ameliorates transforming growth factor-β1-mediated chronic kidney disease via the G-protein coupled receptor 15/Akt signal pathway. Kidney Int. 2020 Nov;98(5):1179-1192.

**略歴**

**学歴**

2011年3月　三重大学医学部医学科　卒業
2019年3月　三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻　代謝内分泌内科学　満期退学

**職歴**

2011年4月　恩賜財団済生会松阪総合病院　初期研修医

2013年4月　三重大学医学部附属病院　糖尿病・内分泌内科　医員

2014年4月　日本赤十字社　伊勢赤十字病院　糖尿病代謝内科

2015年4月　三重大学医学部附属病院　糖尿病・内分泌内科　医員

2018年5月　三重大学　地域創生戦略企画室　助教

2021年4月　三重大学医学部附属病院　糖尿病・内分泌内科　医員

（2021年11月　三重大学医学部附属病院　糖尿病・内分泌内科　助教）現在に至る

**専門分野**

代謝内分泌内科学　腎臓病学

**医学博士、専門医資格など**

2017年11月　日本糖尿病学会　専門医

2020年12月　医学博士