

# 【特別講演】

## 柳澤輝行：腎性貧血をめぐる基礎からの新治療

令和3年6月16日（水） 19:00～20:15

プラザイン水沢 2F プラザホール

座長：高橋祥子先生（奥州市総合水沢病院）

腎性貧血 Up to date ゼミナール 2021

共催：岩手県医療薬剤師会／アステラス製薬

会長 小野寺 健 先生

# 腎性貧血をめぐる基礎からの新治療 COI 開示

発表者氏名 柳澤輝行

私は今回の演題に関して  
開示すべきCOIはありません。

# 講演のながれ

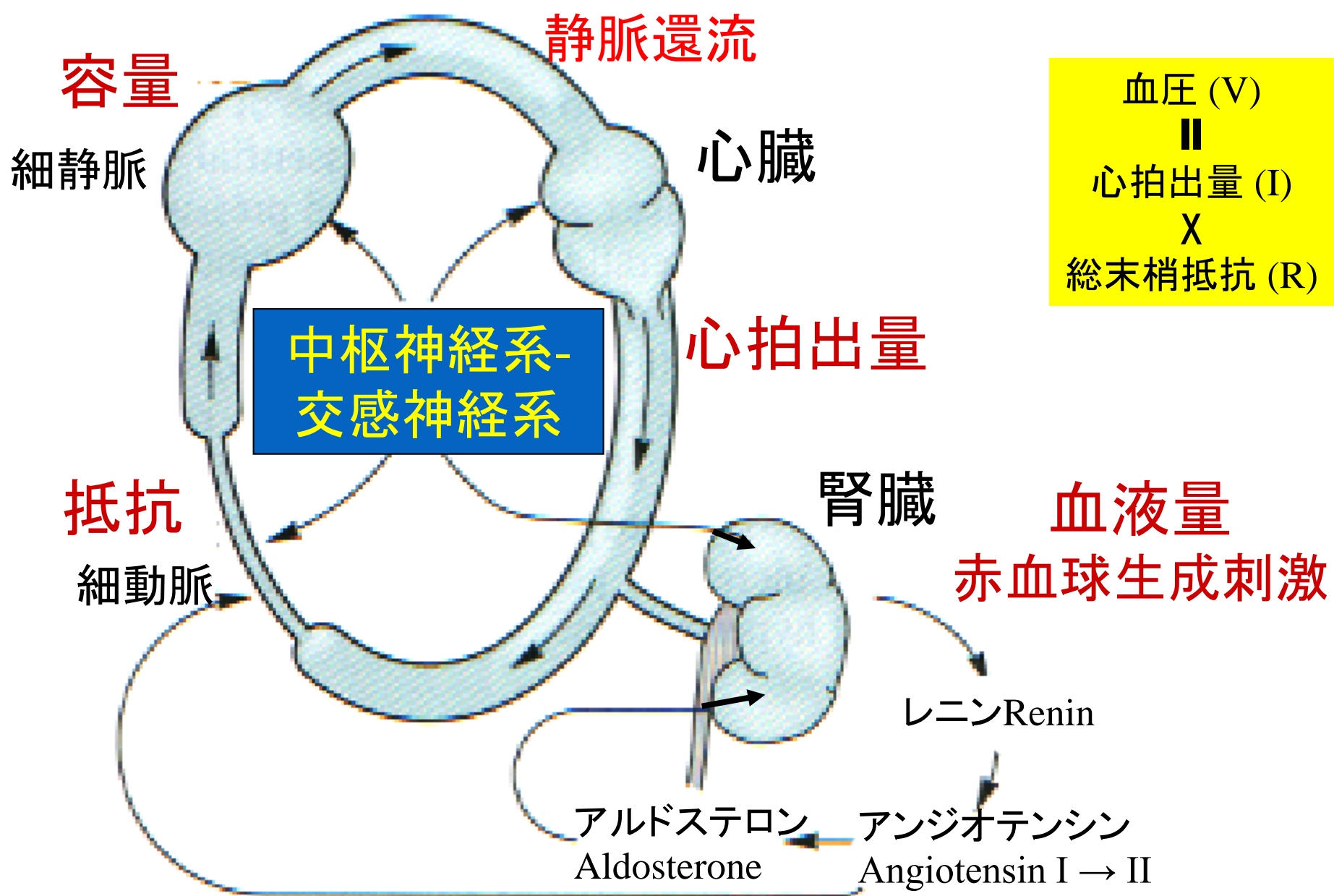
- 赤血球生成と貧血、腎性貧血、CRA症候群
- エリスロポエチンの発見と臨床
  - なぜ腎臓からエリスロポエチンが分泌されるのか？
  - 低酸素、虚血、ATP濃度
- 低酸素センサー
- 低酸素誘導因子ープロリン水酸化酵素（HIF-PH）
- HIF-PH（PHD）阻害薬の開発と臨床
- 自験例
- まとめ

PHD: Proline Hydroxylase Domain

# 貧血、腎性貧血、CRA症候群

- 貧血：赤血球・ヘモグロビン値の減少
- 症状は血液の酸素運搬能低下とその代償
  - 皮膚蒼白、微熱、倦怠感、
  - 頭痛、耳鳴り、めまい、失神、
  - 頻脈、労作時息切れ、狭心症発作
  - 慢性心不全（長期）による浮腫など
- 腎性貧血、エリスロポエチン分泌低下
- CRA（心・腎・貧血）症候群
  - 心不全、慢性腎臓病CKD、貧血が互いに悪影響を及ぼし悪循環を形成する病態を示す。

# CRA (心・腎・貧血) 症候群理解のために



# CRA（心・腎・貧血）症候群 （cardio-renal anemia syndrome）

- 心不全、慢性腎臓病、貧血が互いに悪影響を及ぼし悪循環を形成する病態を示す。
- これら3疾病は合併する頻度が高い。
- 合併した場合に、死亡率・入院率が上昇する。
- 交感神経活動性、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系、酸化ストレス、炎症反応などを介して、各々が他の疾病の発症および悪化要因となる。
- うっ血性心不全CHF や慢性腎臓病CKDでの積極的貧血の治療を支持する。

約240万個/秒

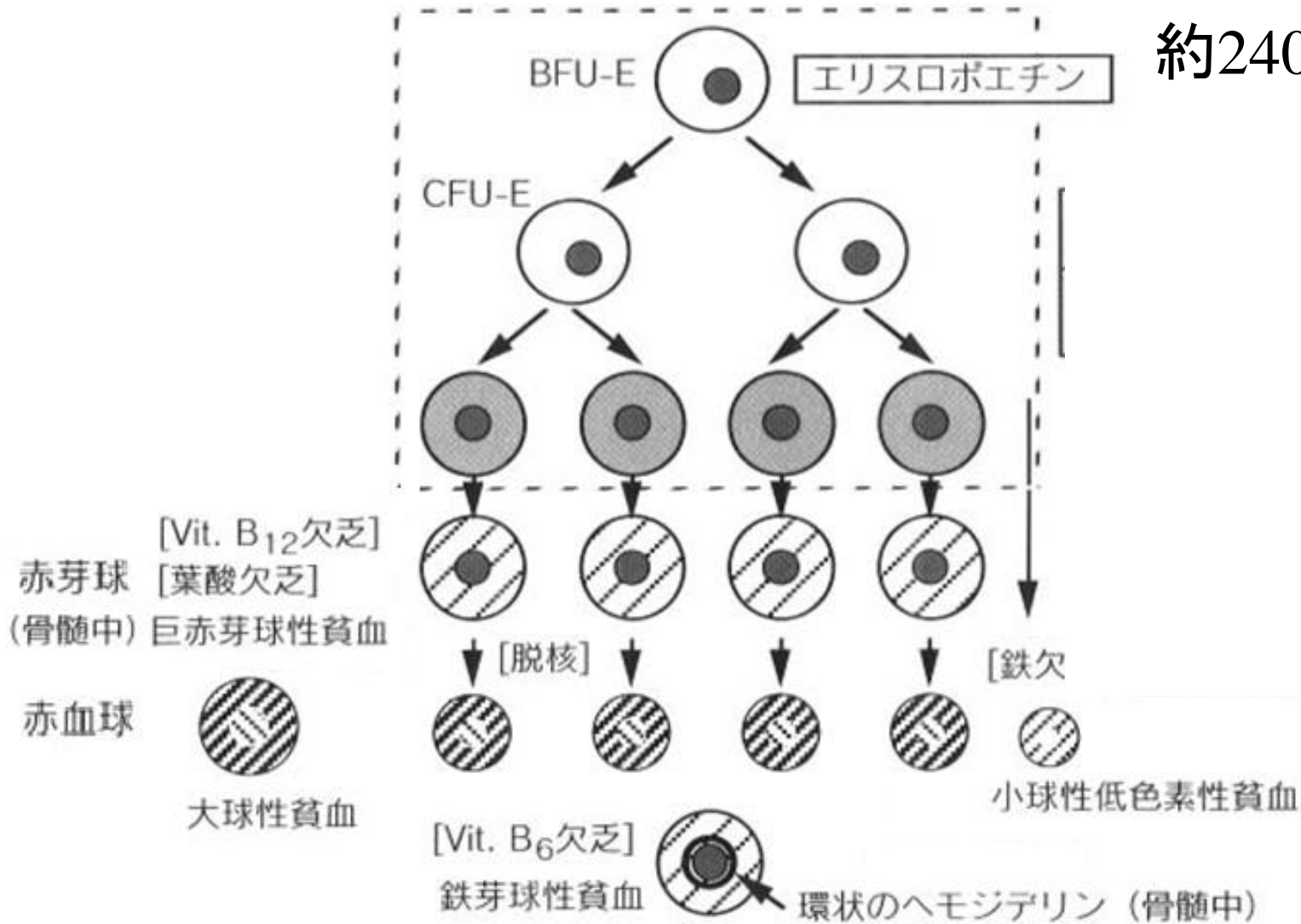


図8-1 種々の貧血の病因とその治療薬 『新薬理学入門』

約240万個/秒

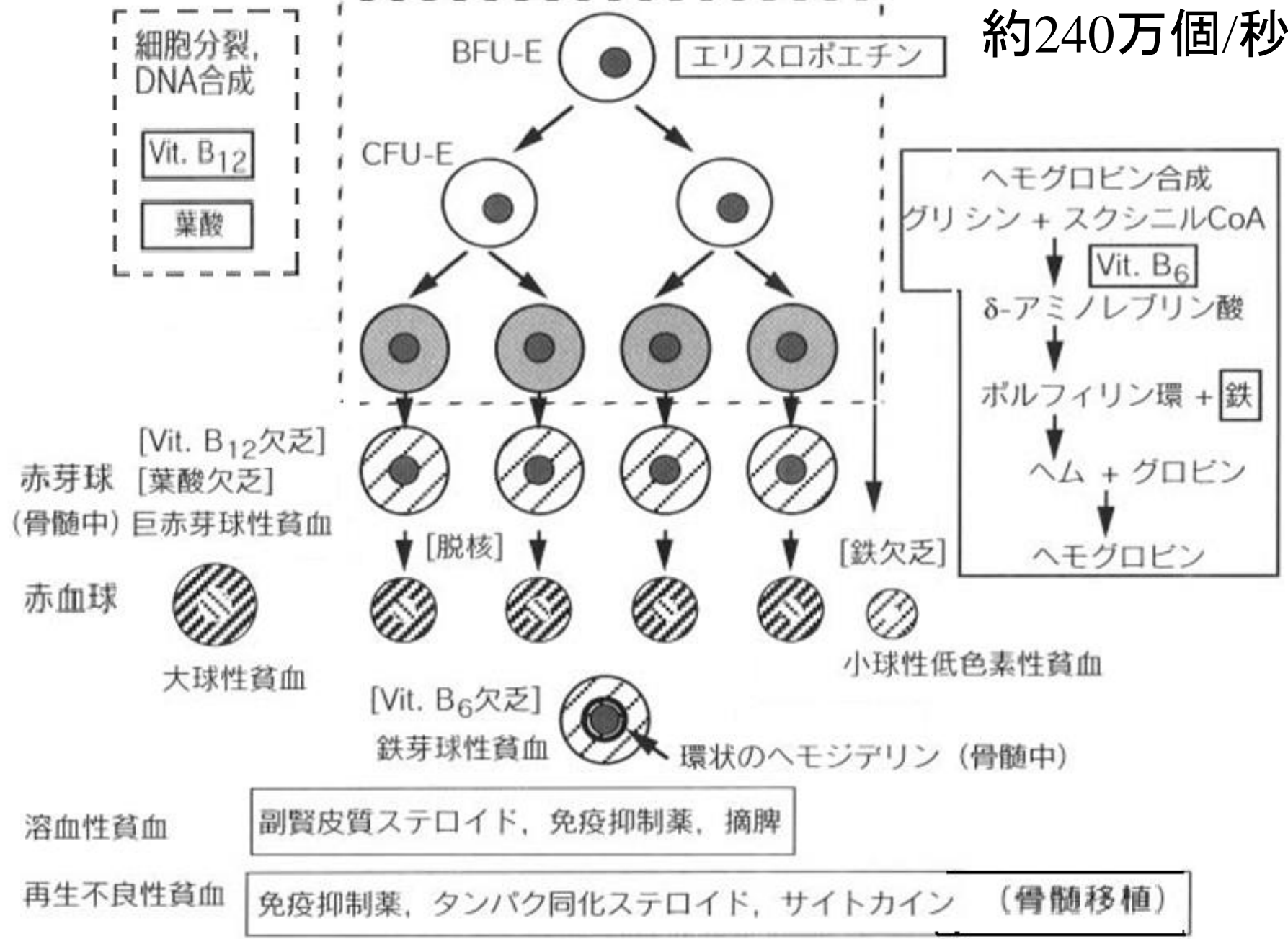


図8-1 種々の貧血の病因とその治療薬 『新薬理学入門』



## ビタミンB<sub>12</sub>誘導体

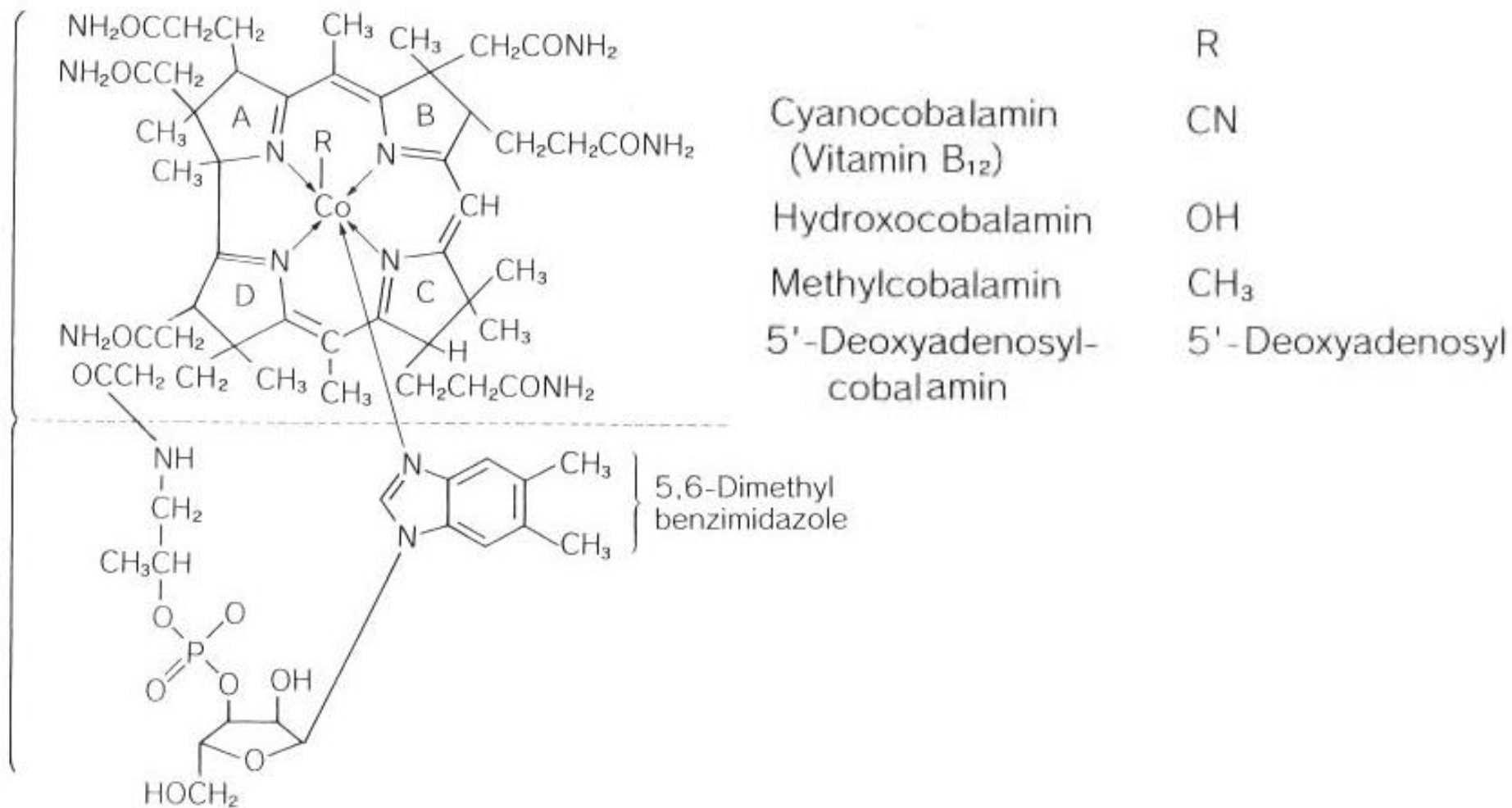
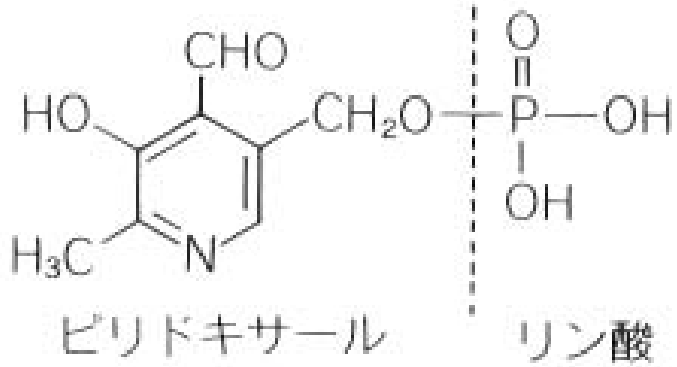
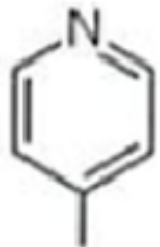


図8-4 造血に関するビタミン



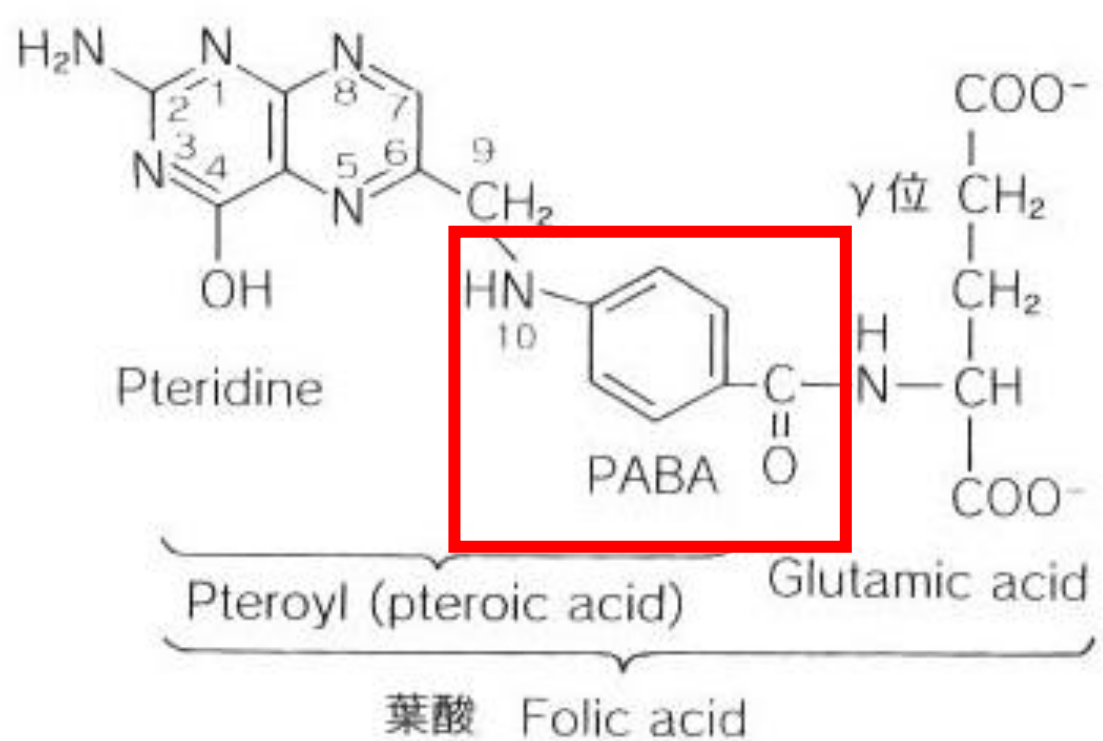
ビタミンB6



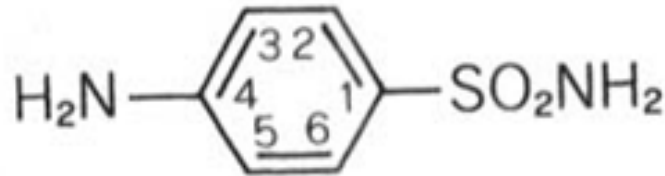
CONHNH<sub>2</sub>

イソニアジド

抗結核薬



選択毒性の機序



サルファ薬 (抗菌薬)

メトトレキサート  
(葉酸拮抗薬)  
抗免疫薬、抗癌薬

# 各疾患における貧血の頻度

	各疾患での頻度
感染	18-95%
悪性疾患	30-77%
膠原病	8-71%
移植後の慢性拒絶反応	8-10%
慢性腎疾患+炎症	23-50%

*N Engl J Med. 2005 Mar 10; 352(10): 1011-23*

- 慢性炎症においては、anemia of chronic disease (ACD) とよばれる貧血が生じる。
- 炎症性サイトカインにより肝臓でヘプシジンが産生され、鉄の吸収および利用が抑制される病態である。
- 病原菌が求めている鉄を渡さないための生体防御機構である。

# 講演のながれ

- 赤血球生成と貧血、腎性貧血、CRA症候群
- エリスロポエチンの発見と臨床
  - なぜ腎臓からエリスロポエチンが分泌されるのか？
  - 低酸素、虚血、ATP濃度
- 低酸素センサー
- 低酸素誘導因子ープロリン水酸化酵素（HIF-PH）
- HIF-PH（PHD）阻害薬の開発と臨床
- 自験例
- まとめ

PHD: Proline Hydroxylase Domain

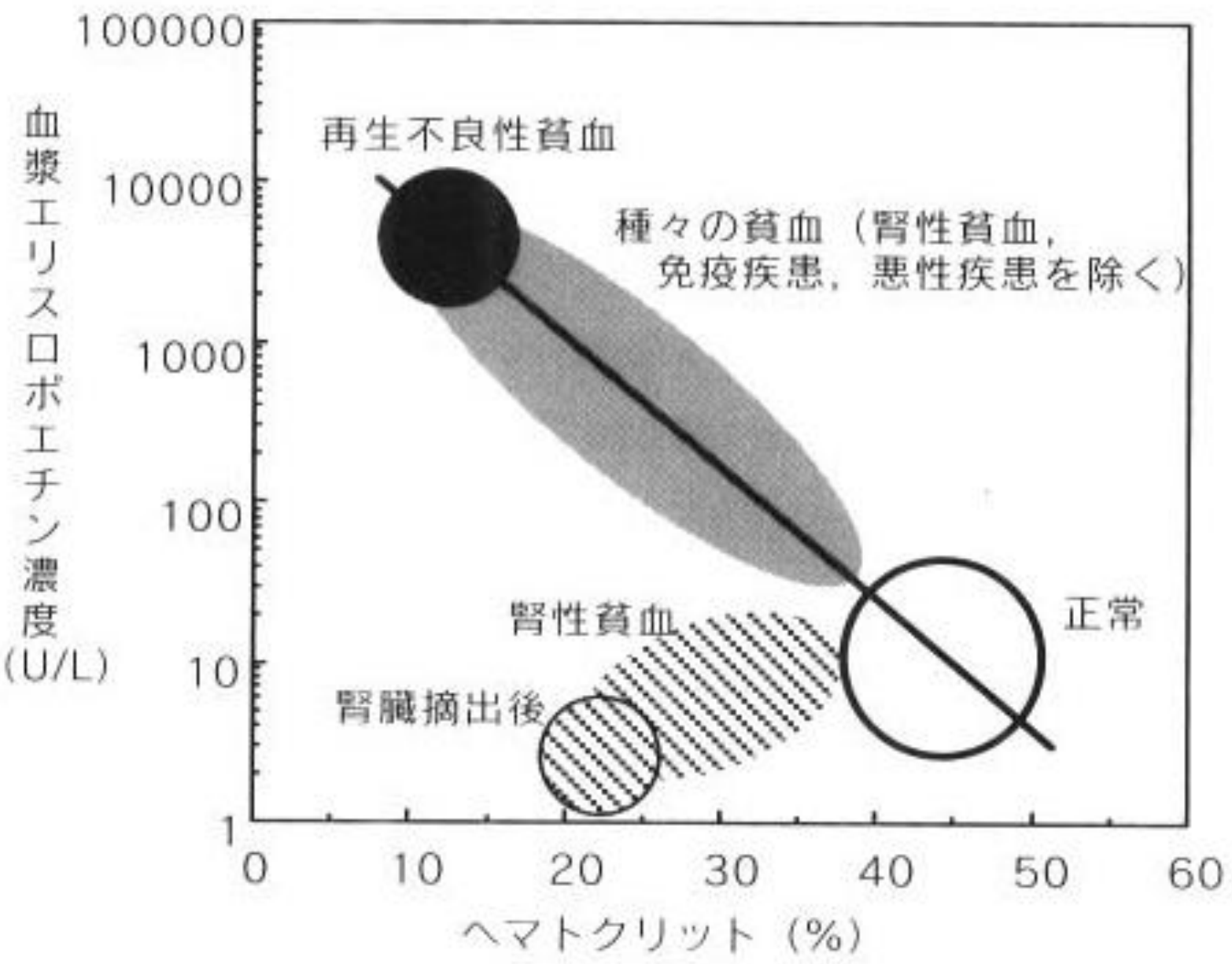


図8-2 ヘマトクリットとエリスロポエチンの関係

1977年宮家隆次らによって、再生不良性貧血患者の尿から精製された。

# 酸素需要に応じた赤血球生成調節の フィードバック回路

骨髓



約240万個/秒

エリスロポエチン

赤血球

酸素分圧

心肺機能

血液量

ヘモグロビン濃度

腎臓



腎酸素消費量

腎血流量

低酸素誘導因子  
HIF-1(転写因子)

# 赤血球造血刺激因子製剤 ESA の特徴と問題点

- 増殖因子タンパク質製剤であること。
- 心血管イベント、血栓症、がんの進行および死亡率上昇のリスクが指摘され、
- 特に、がん、糖尿病や心血管疾患を合併する高リスクCKD患者でのESAの使用には懸念がある。
- 注射剤としての副作用と使用上の種々の不都合がある。

# エリスロポエチンを分泌する腎臓 の特徴（循環器系から見た）

- 脳よりも多い血流量
- 心臓と同等の酸素消費量
- 腎血流は尿を作るために流れ、尿の生成には大量の酸素が必要
- 貧血は必然的に腎組織の酸素分圧の低下を招く



# 心拍出量の分配率と酸素消費

臓器	血流量			O <sub>2</sub> 消費量	
	ml/分(臓器100g当た)	ml/分(全臓器当た)	分配率(%)	ml/分(全臓器当た)	消費率(%)
脳	57	750	15	46	20
心臓	70	200	4	27	11
肝臓	95	1,350	27	33	14
腎臓	420	1,200	24	16	7
骨格筋	3	850	16	70	30
皮膚	7	350	7	5	2
その他		400	7	36	16
全身		5,100	100	233	100

動脈血20 vol% 酸素から、酸素摂取率 vol%  $CaO_2 - CvO_2$

心臓11.5%、脳6.4、肝臓4.1、腎臓1.3

心筋組織は低酸素環境；腎組織は高酸素環境

心筋は虚血が問題；腎組織は貧血・低酸素が問題

**心筋組織は低酸素環境；腎組織は高酸素環境**  
**心筋は虚血が問題；腎組織は貧血・低酸素が問題**

**心筋細胞内のATP濃度が問題；**  
**腎細胞は酸素分圧のセンサーとして最適。**

**心筋ATP濃度が低下、カリウムチャネル開口；**  
**腎細胞は低酸素誘導因子とエリスロポエチン。**

**心筋、カリウムチャネル開口薬、ニコランジル；**  
**腎、低酸素誘導因子の活性薬、ロキユサドスタット。**  
**HIF1- $\alpha$ 分解への酵素(PHD)抑制薬**

# 細胞内のエネルギー状態

細胞内ATP濃度を感じ取る

[ATP]<sub>i</sub> 減少により開くカリウムチャンネル

ATP感受性カリウムチャンネル( $K_{ATP}$ チャンネル)

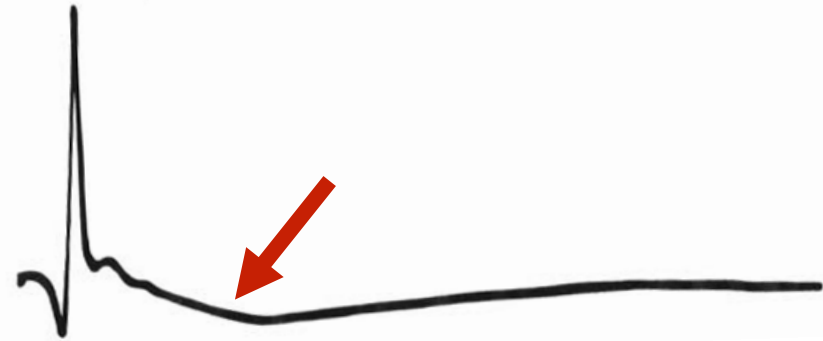
心筋、血管平滑筋、膵島β細胞、中枢神経

$K_{ATP}$ 開口薬:狭心症、急性心不全

$K_{ATP}$ チャンネル遮断薬のSU薬(インスリン分泌薬)

ニコランジル1mg動脈注

細胞外  
電位



10 mV

50 ms

収縮力



血液灌流乳頭筋標本

収縮力

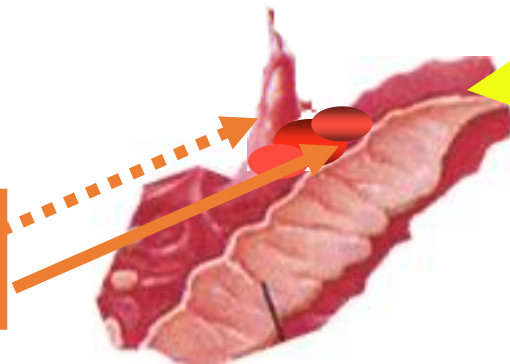
張カトラスデューサー

Taira et al. 1979

Yanagisawa et al. 1979

動脈血

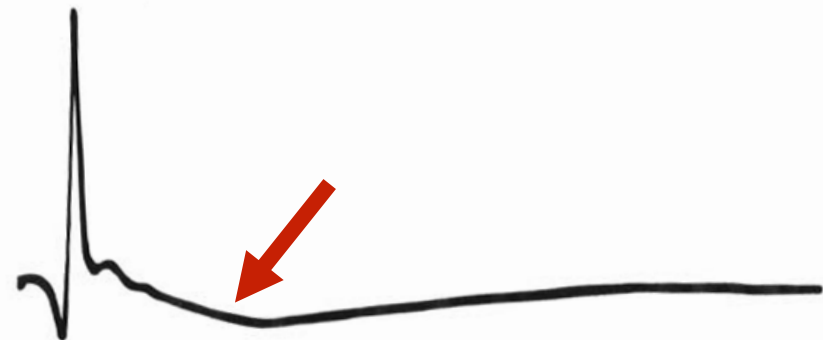
細胞外電位



ニコランジル

ニコランジル1mg動脈注

細胞外  
電位



10 mV

50 ms

収縮力



心拍数

Taira et al. 1979

Yanagisawa et al. 1979

動脈血

ニコランジル

細胞外電位

狭心症予防・治療効果  
虚血心筋保護効果



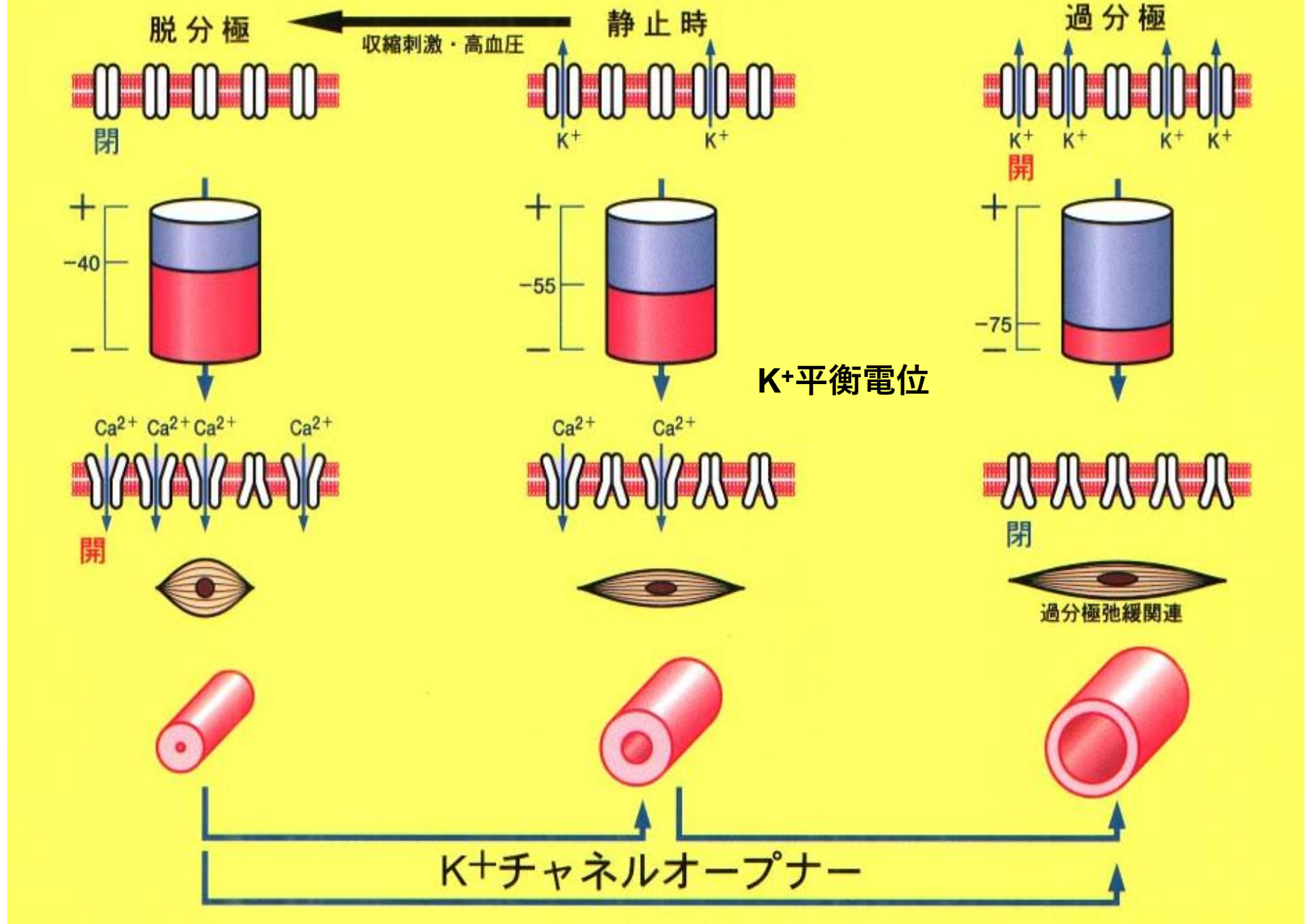


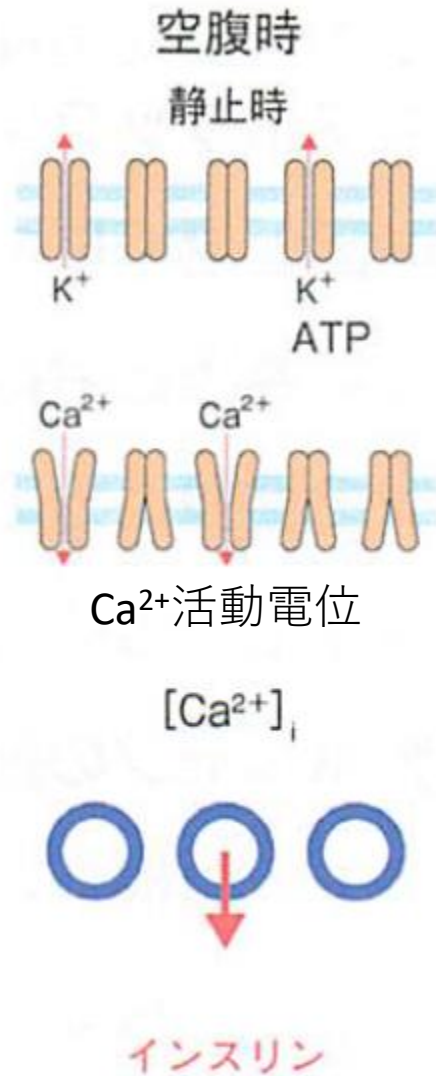
図1  $\beta$ 細胞インスリン分泌調節機構

膵  
島  
 $\beta$   
細胞

分泌小胞

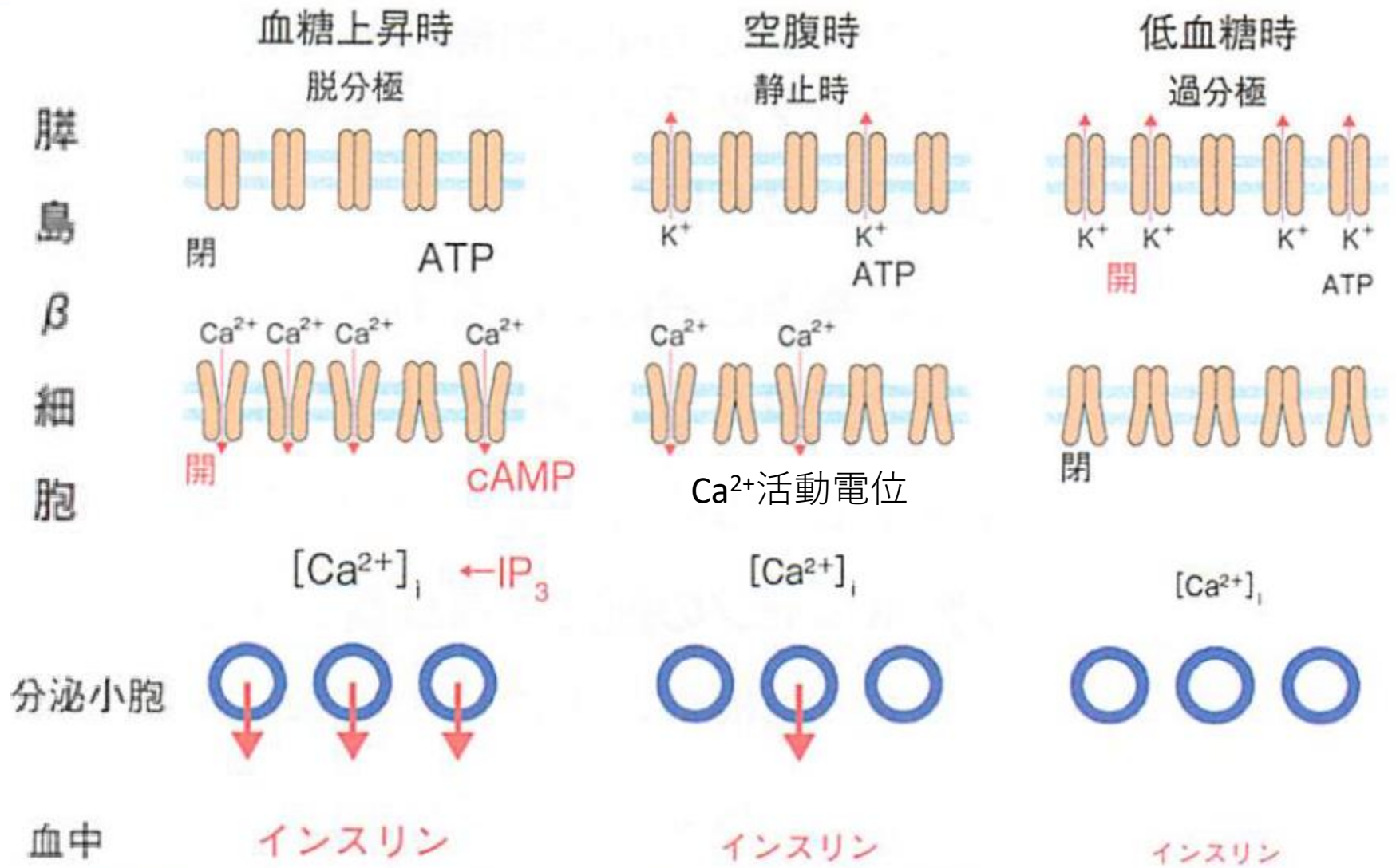
血中

他の内分泌系  
(代償的)



$K_{ATP}$  チャンネル

図1  $\beta$ 細胞インスリン分泌調節機構



$K_{ATP}$  チャンネル

他の内分泌系  
(代償的)

グルカゴン  
アドレナリン  
コルチゾール



# 講演のながれ

- 赤血球生成と貧血、腎性貧血、CRA症候群
- エリスロポエチンの発見と臨床
  - なぜ腎臓からエリスロポエチンが分泌されるのか？
  - 低酸素、虚血、ATP濃度
- 低酸素センサー
- 低酸素誘導因子ープロリン水酸化酵素（HIF-PH）
- HIF-PH（PHD）阻害薬の開発と臨床
- 自験例
- まとめ

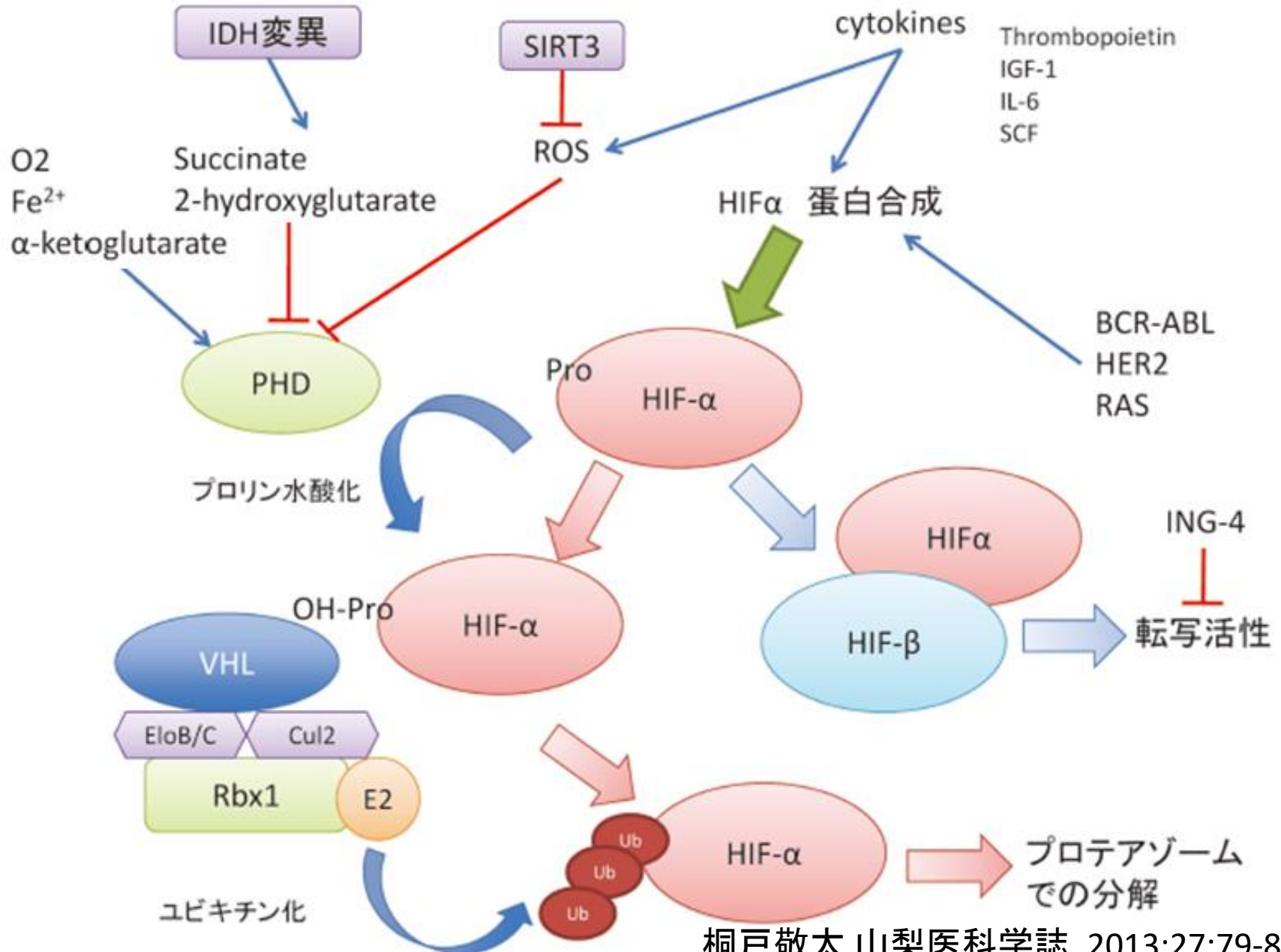
PHD: Proline Hydroxylase Domain

# 低酸素、酸素センサーの本体

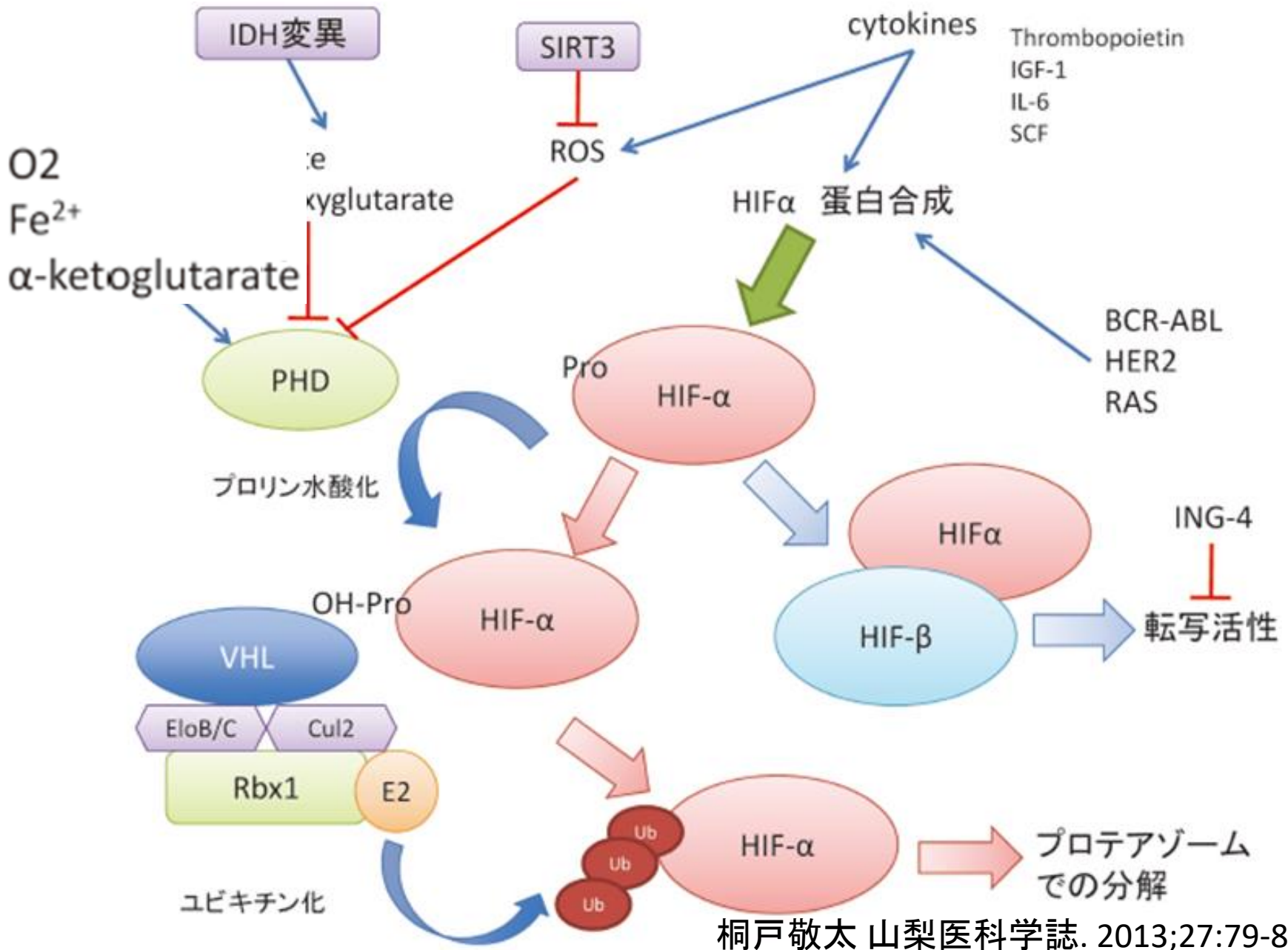
- 酸素そのものを消費してシグナルするか  
⇒ プロリン水酸化酵素（PHD）などの系

- 酸素を結合してシグナルするか  
⇒ ヘムを介する系

# HIF $\alpha$ の発現制御；極めて半減期が短いタンパク質

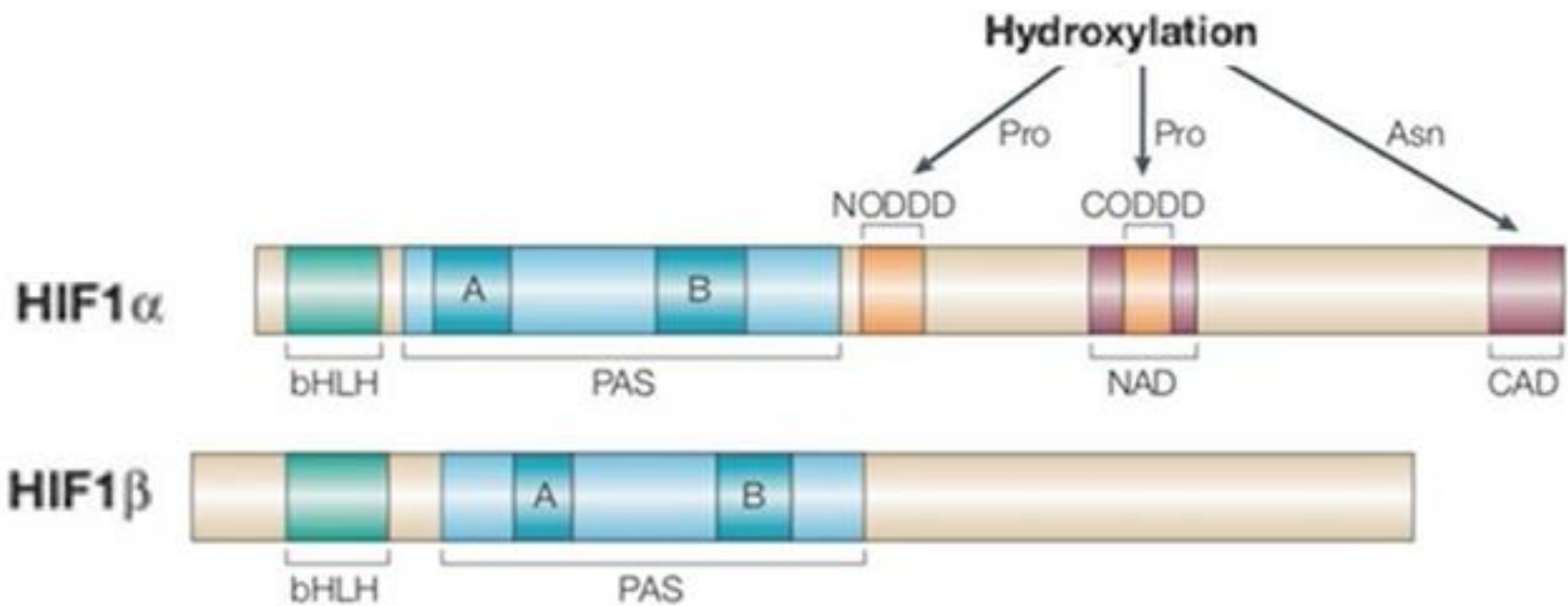


# HIF $\alpha$ の発現制御；極めて半減期が短いタンパク質



## HIF-PHとは？

- Hypoxia-inducible factor (低酸素誘導因子)
- EPO遺伝子の上流にある転写調節領域に結合する転写因子として発見



2019年ノーベル医学生理学賞をHIFを含む「低酸素応答」の研究者3名が受賞

William G. Kaelin Jr (ハーバード大学)

Gregg L. Semenza (ジョンズホプキンス大学)

Sir Peter J. Ratcliffe (オックスフォード大学)

# 転写因子HIFは低酸素に応答する生体内機能の調節を行っている

## 細胞の成長とアポトーシス

**Growth and apoptosis**  
Insulin-like growth-factor-binding protein-1  
Nip3  
Endoglin  
Wilms' tumour suppressor  
 $\alpha$ -Fetoprotein (negative regulation)  
Calcitonin-receptor-like receptor

**Hormonal regulation**  
Erythropoietin  
Leptin

## ホルモンの調節

## 転写調節

**Transcriptional regulation**  
DEC1 and DEC2  
ETS1  
p35<sup>srj</sup>

## ウイルス関連

**Virus related**  
Retrotransposon VL30

## エネルギー代謝

**Energy metabolism**  
Glucose transporter-1  
Hexokinase-2  
6-Phosphofructo-1-kinase L  
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase  
Aldolase A  
Enolase-1  
Phosphoglycerate kinase-1  
Lactate dehydroxygenase A  
6-Phosphofructo-2-kinase  
Carbonic anhydrase-9

## 物質輸送

**Transport**  
Transferrin  
Transferrin receptor  
Ceruloplasmin  
Multidrug-resistance P-glycoprotein

## 血管新生

**Angiogenic signalling**  
Vascular endothelial growth factor A  
Endothelial-gland-derived vascular endothelial growth factor  
Vascular-endothelial-growth-factor receptor-1 (Flt-1)  
Plasminogen-activator inhibitor-1

## 細胞基質やバリア機能

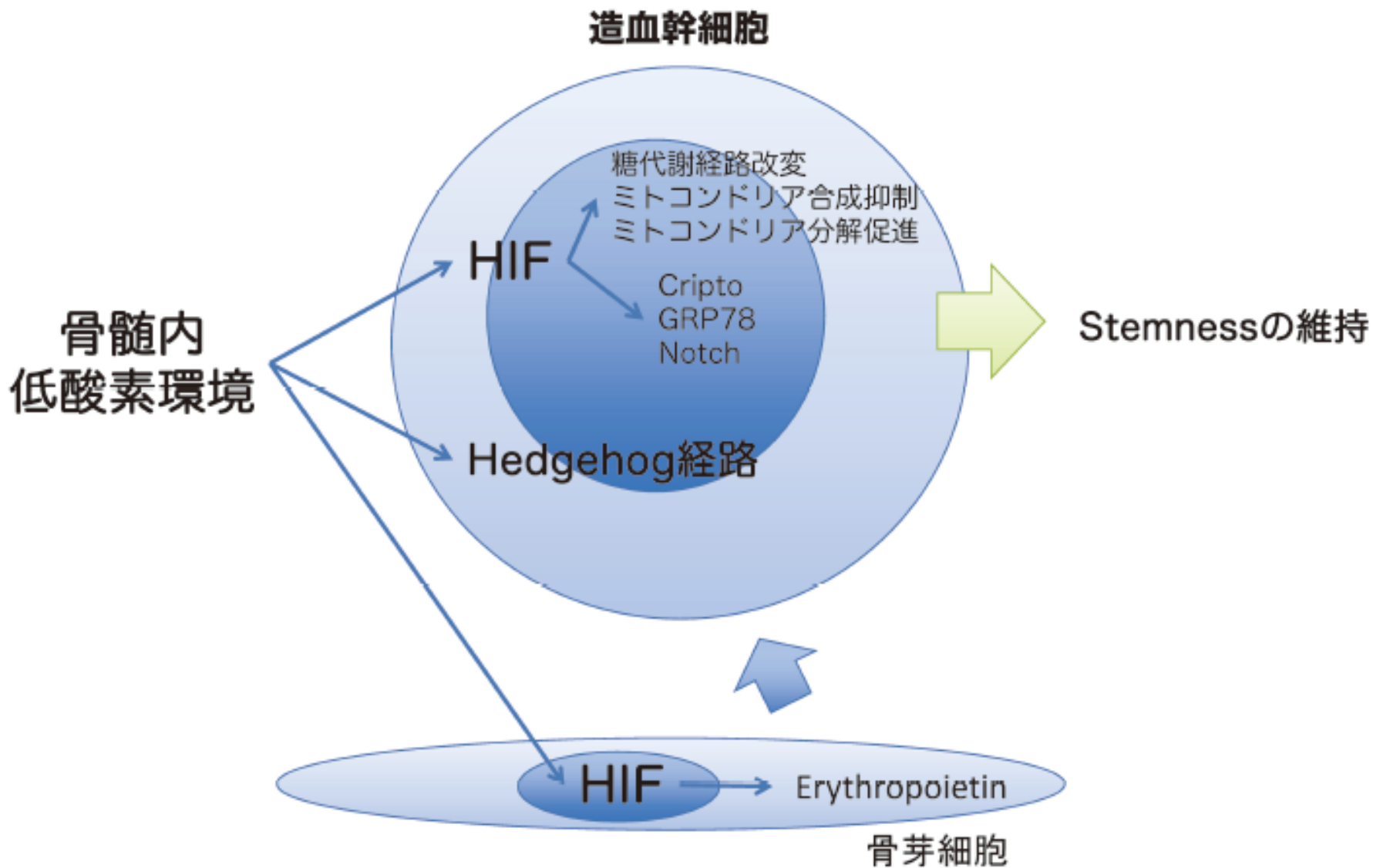
**Matrix and barrier functions**  
Procollagen prolyl hydroxylase- $\alpha_1$   
Intestinal trefoil factor  
Ecto-5'-nucleotidase

**Vasomotor regulation**  
Endothelin-1  
Adrenomedullin  
Tyrosine hydroxylase  
 $\alpha_{1\beta}$ -adrenergic receptor  
Inducible nitric-oxide synthase  
Endothelial nitric-oxide synthase  
Haem oxygenase  
Atrial natriuretic peptide

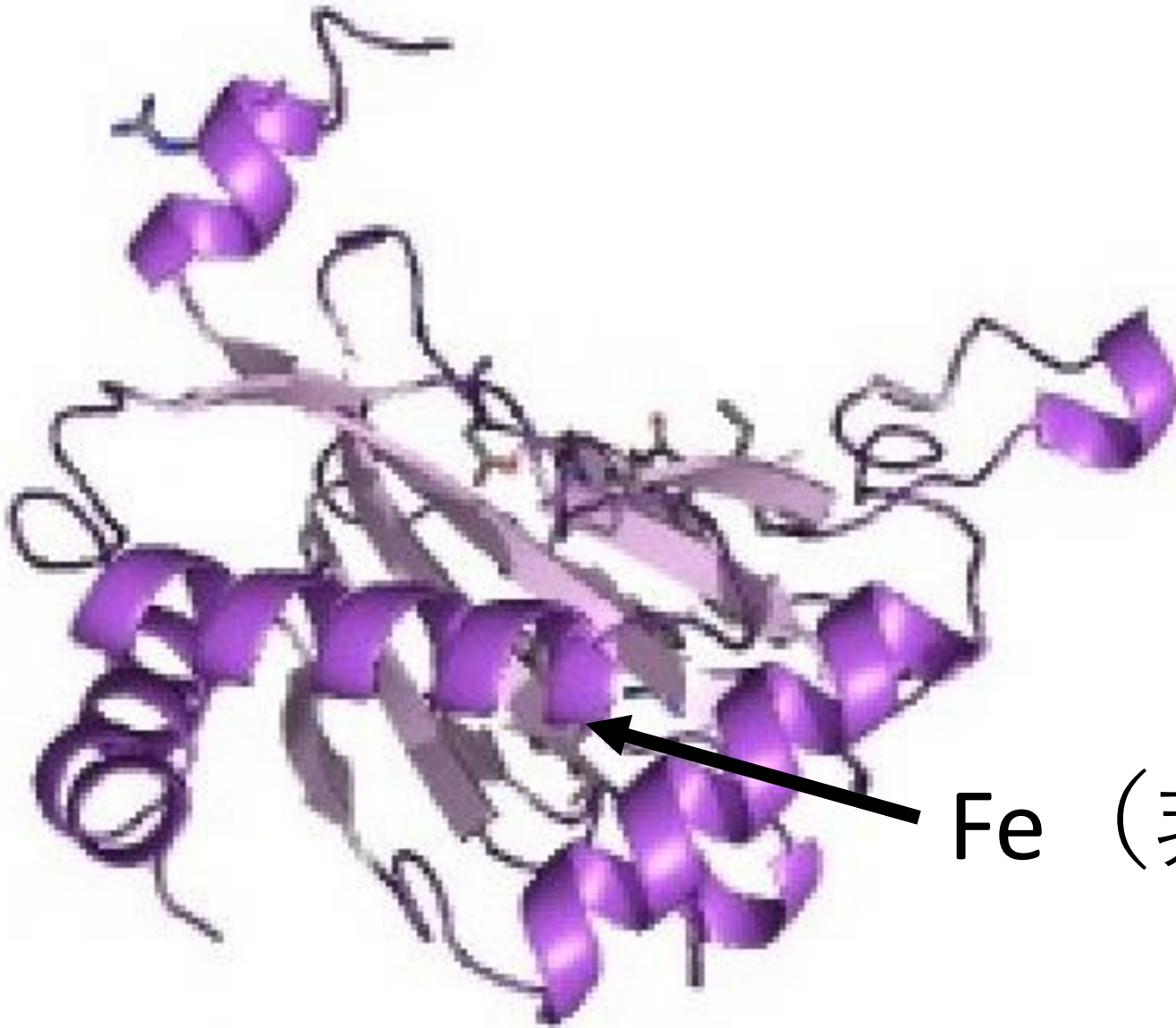
## 血管拡張収縮の調節



# 骨髓内低酸素環境による造血幹細胞制御



# PHD (HIF-PH) の三次元構造



Fe (非へム)



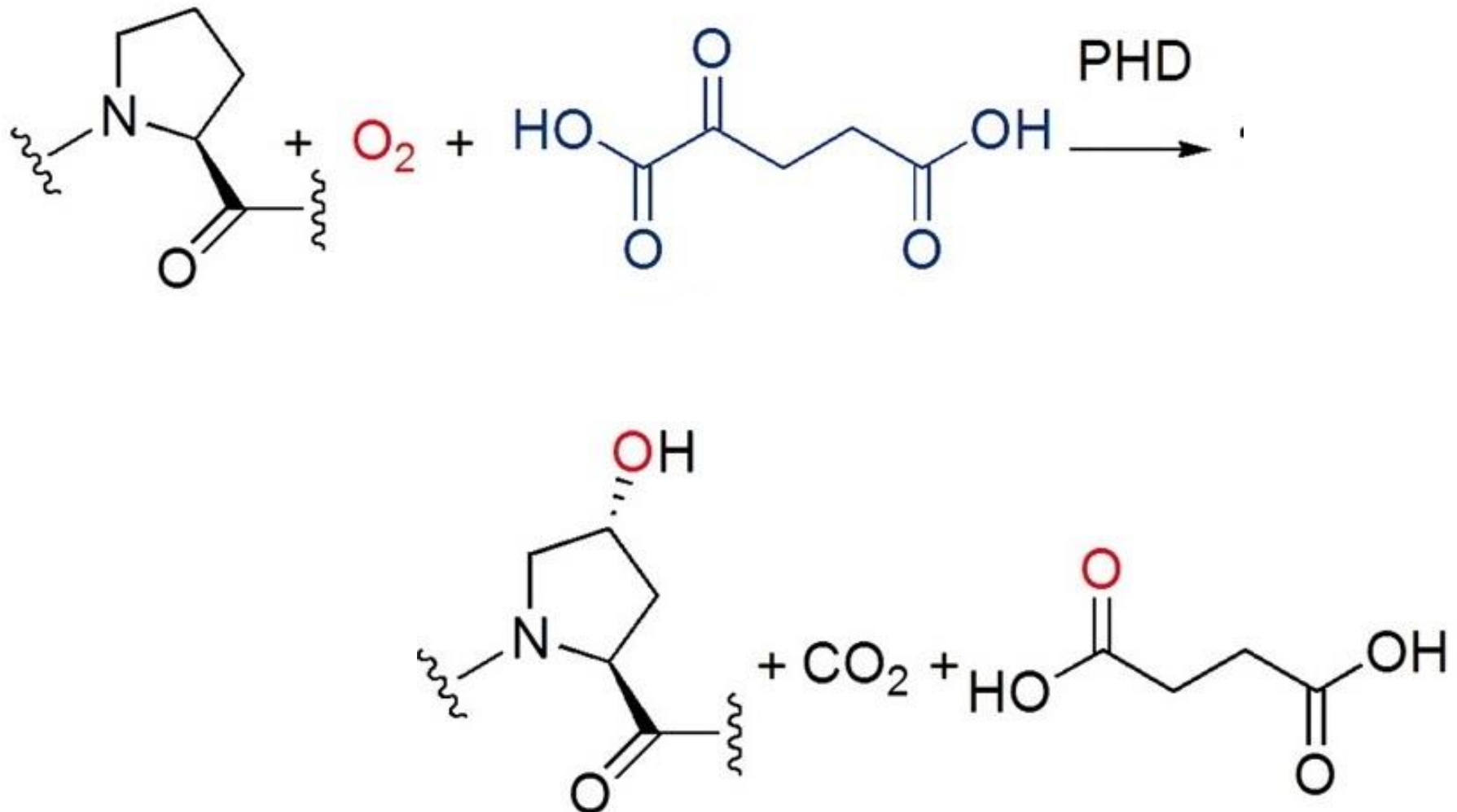
# 分子酸素を用いるPHD

PNAS(2006)103 9814-19

基質は $\alpha$ -ケトグルタル酸

**酵素阻害薬**は基質や生成物に似せて造る。

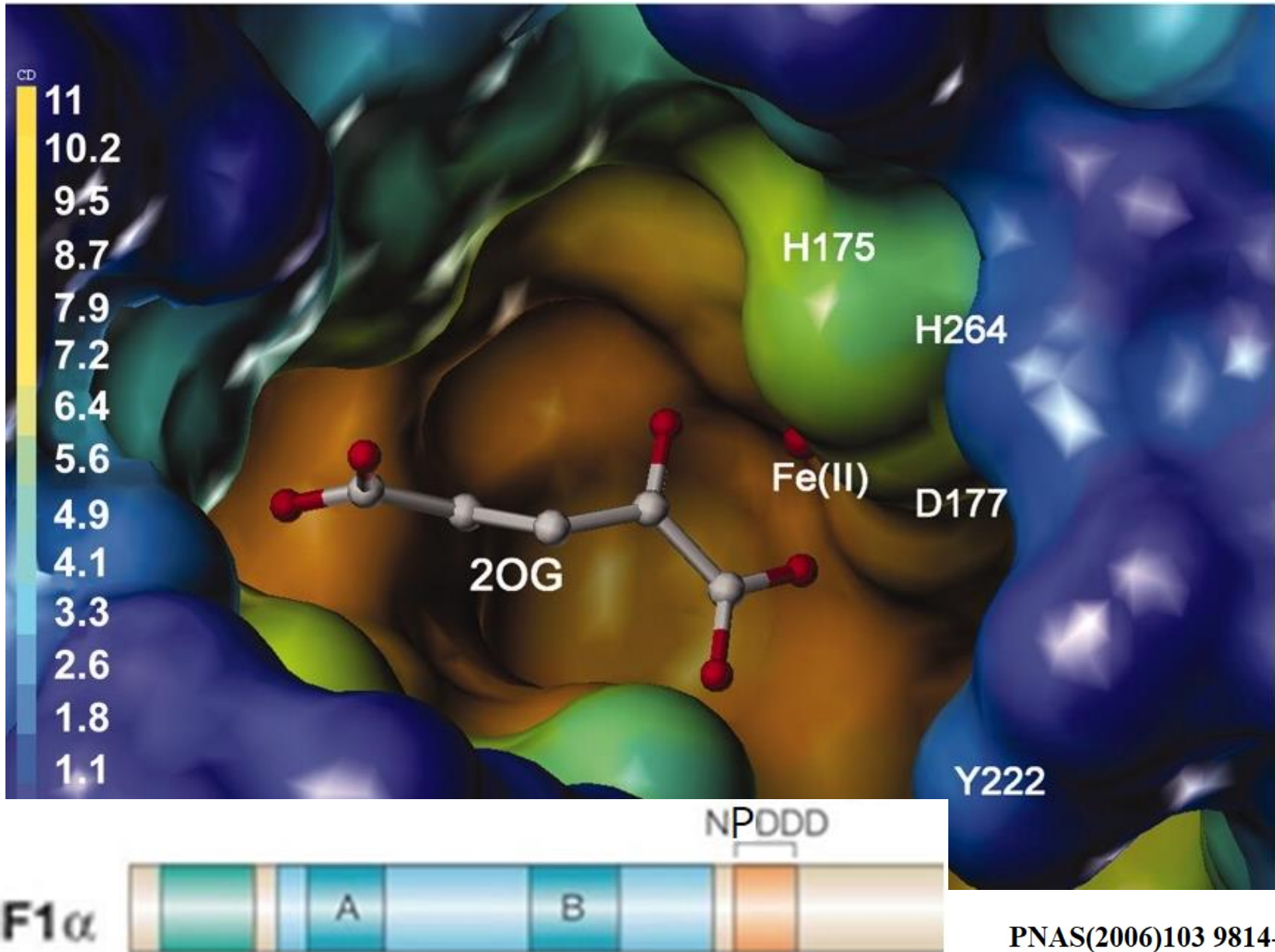
a



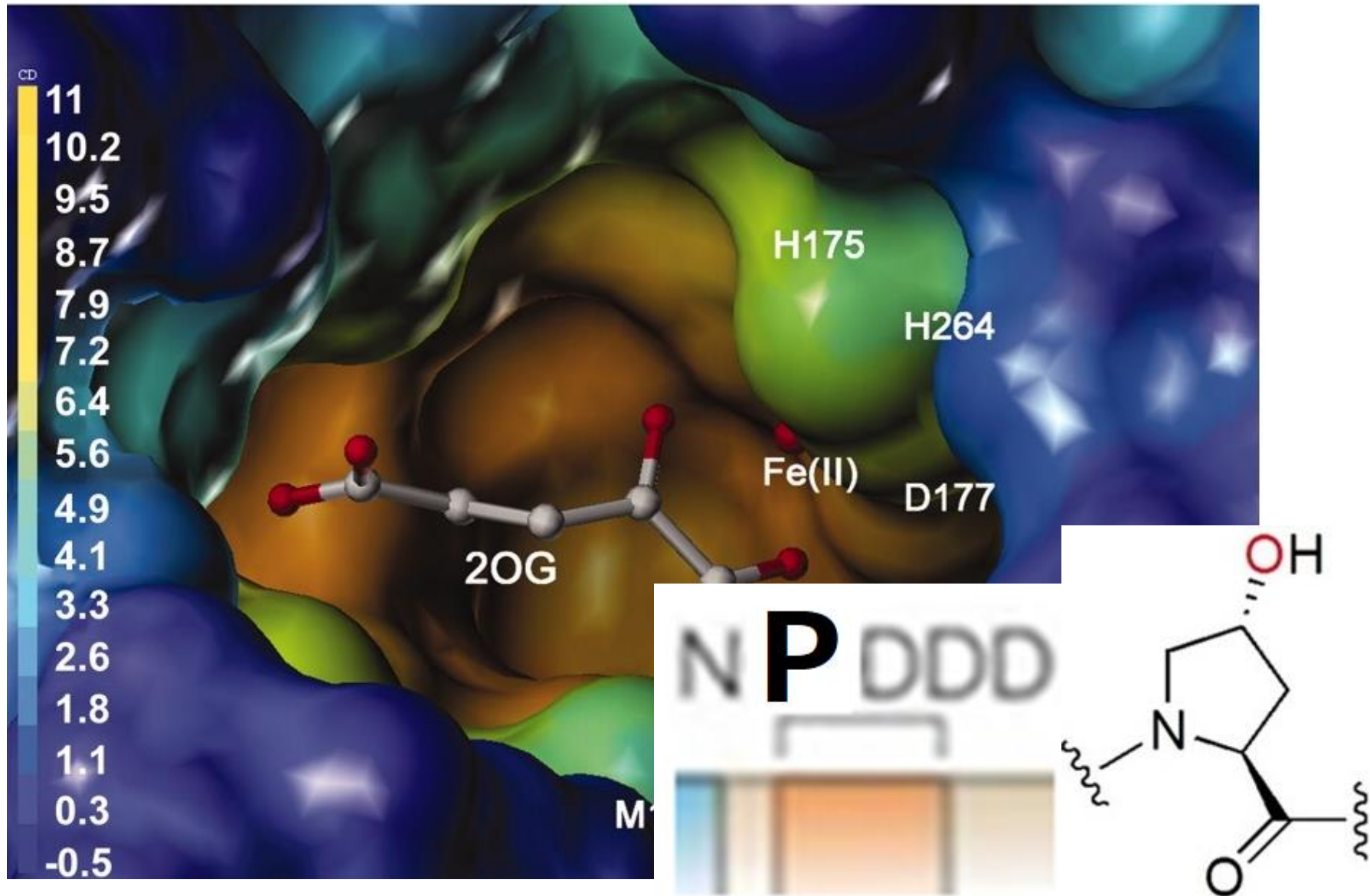




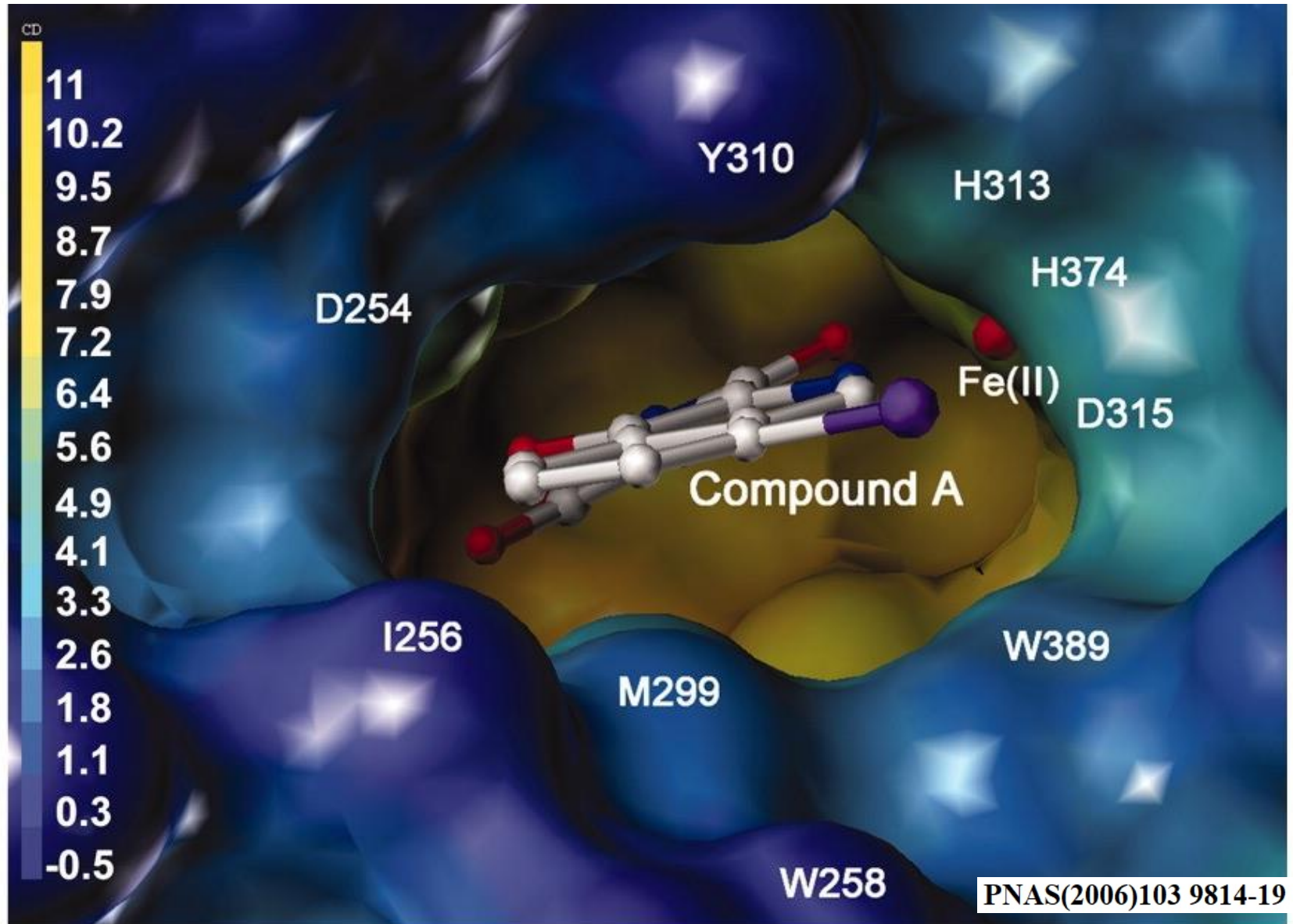
# 活性部位とプロリン水酸化



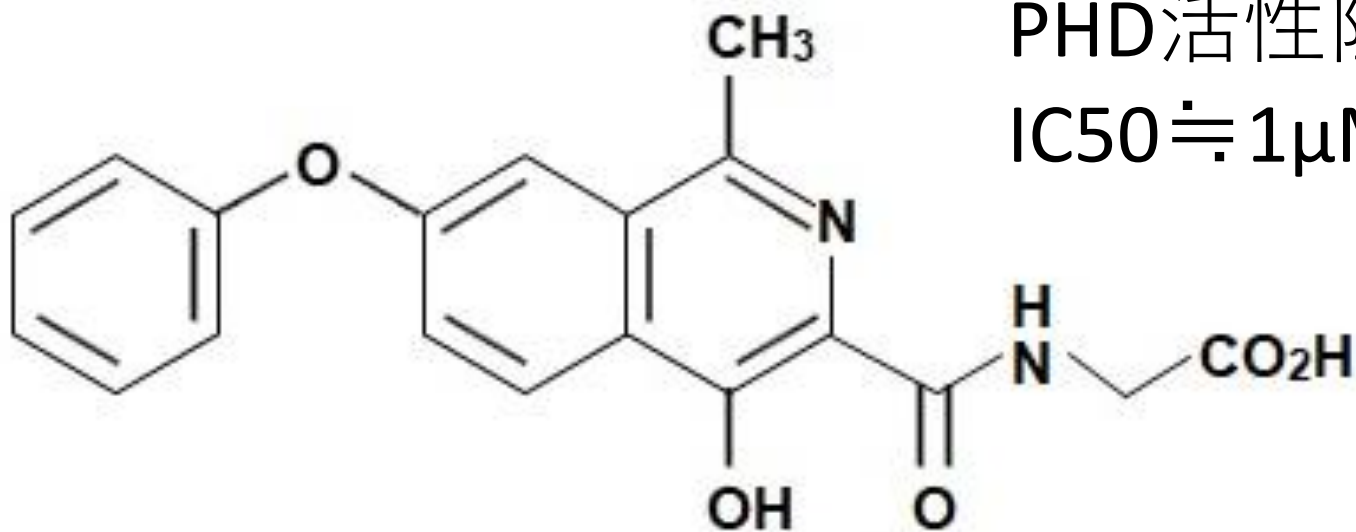
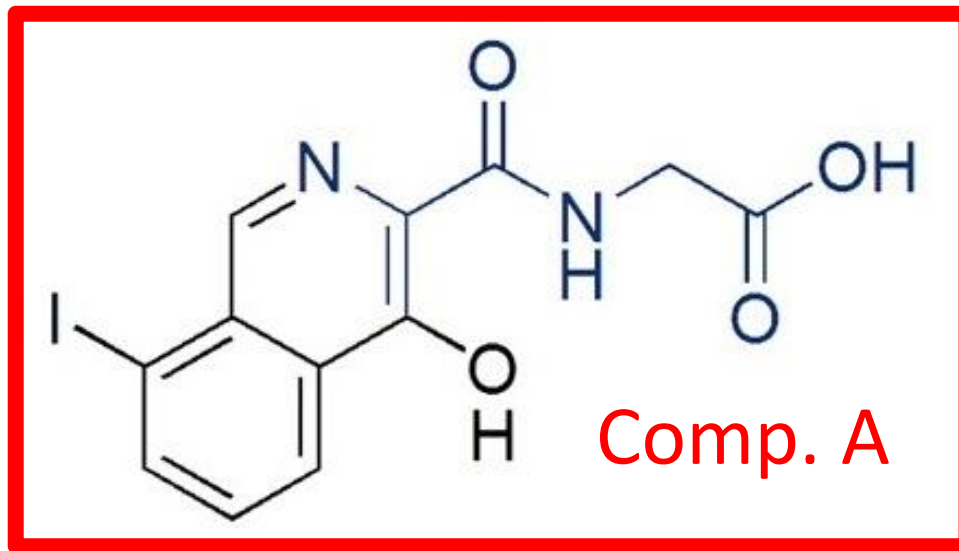
# 活性部位とプロリン水酸化



活性部位の阻害薬 (Comp. A) 結合。  
チャンネルが閉じている。



# リード化合物

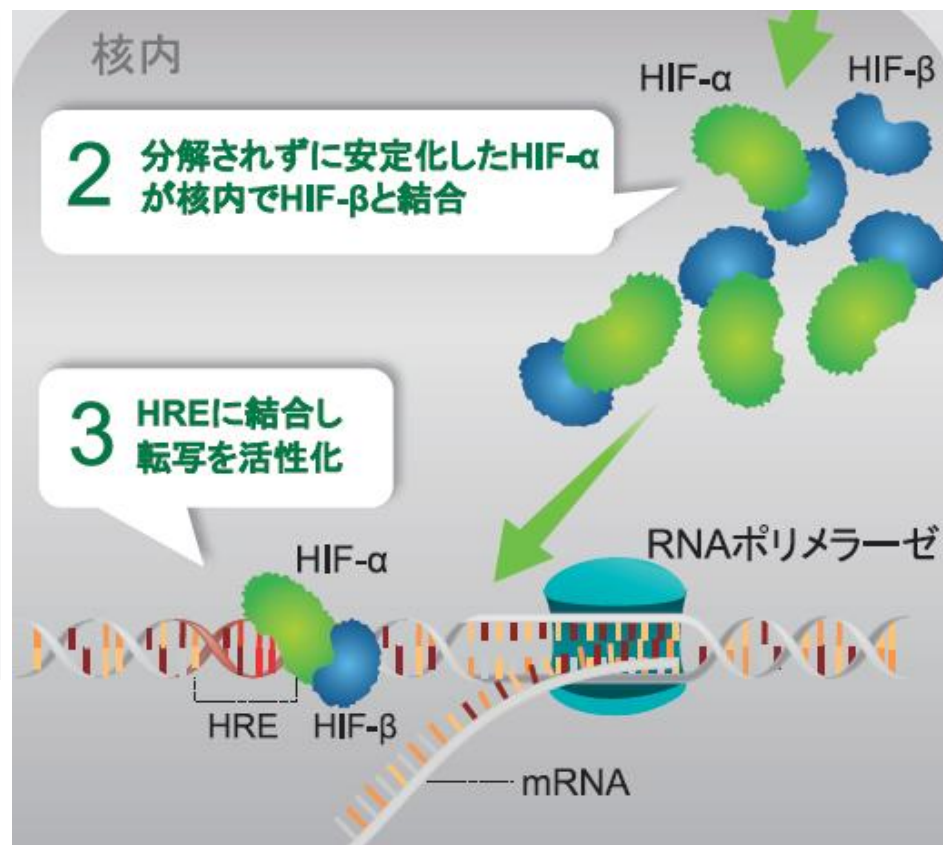
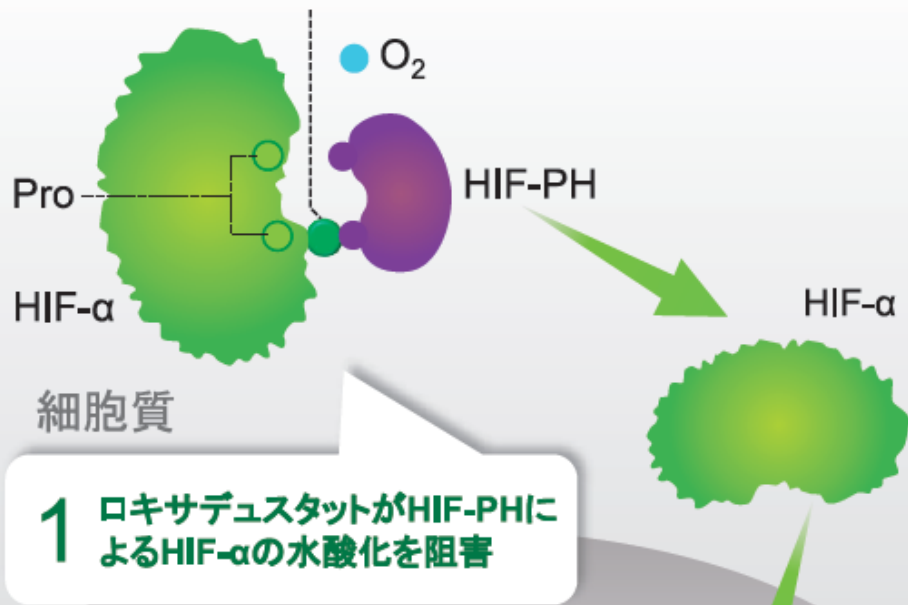


PHD活性阻害  
IC50 ≒ 1μM

ロキサデュスタット (エベレンゾ®)

# ロキサデュスタットによる赤血球産生促進の作用機序

## ロキサデュスタット



Dcytb : 十二指腸シトクロムb、DMT1 : 二価金属トランスポーター1、EPO : エリスロポエチン、HIF : 低酸素誘導因子、HIF-PH : 低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素、HRE : 低酸素応答配列、Pro : プロリン、Tf : トランスフェリン。  
日薬理誌. 2021;156:187-97. 改変



## 内因性EPO産生増加



EPO  
遺伝子の  
発現促進

## 鉄利用の亢進



肝臓

鉄の血管内  
放出促進

体内の  
鉄輸送促進



小腸

鉄の  
吸収促進



マクロファージ

鉄の  
再利用促進

DMT1,  
Dcytb,  
Tf, Tf  
受容体  
遺伝子の  
発現促進

プロイン炎症性サイトカイン産生抑制

## 赤血球産生促進

骨髓

## 貧血治療

日薬理誌. 2021;156:187-97改変

# 副作用と有害事象

- 副作用の発現割合はロキサデュスタット群で22.0%、ダルベポエチン群で13.2%であった。
  - 高血圧（3.3%）、網膜出血、嘔吐、低アルブミン血症（各2.0%）
- 重篤な有害事象（150 例）
  - シヤント狭窄（6 例）、シヤント閉塞（3 例）、蜂巣炎（2 例）、深部静脈血栓症（2 例）
- 2 例の死亡報告＝うっ血性心不全および急性心筋梗塞
- ダルベポエチン投与患者と比較して、ロキサデュスタット投与患者で網膜出血などの眼科的異常のリスクが増大することはない。

# 講演のながれ

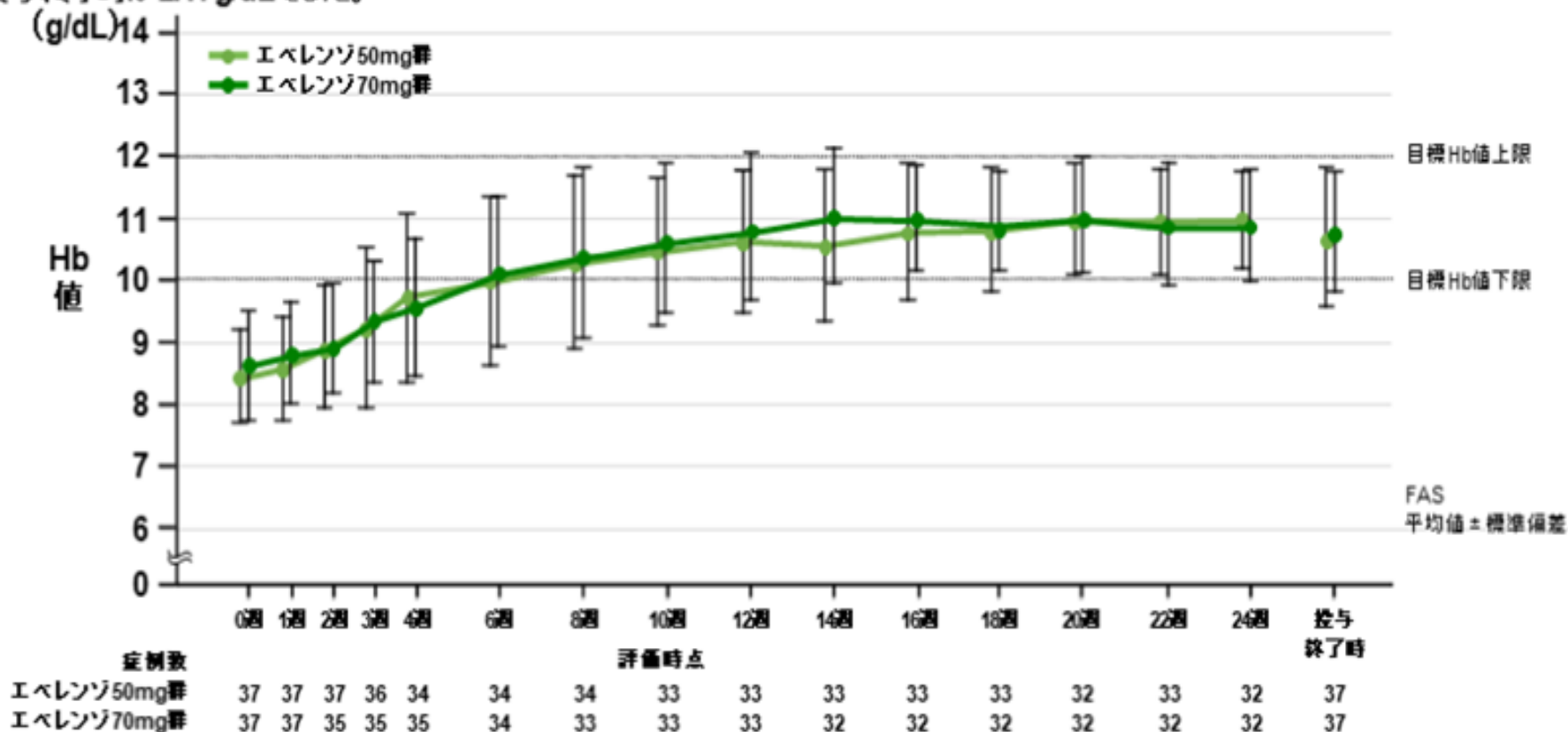
- 赤血球生成と貧血、腎性貧血、CRA症候群
- エリスロポエチンの発見と臨床
  - なぜ腎臓からエリスロポエチンが分泌されるのか？
  - 低酸素、虚血、ATP濃度
- 低酸素センサー
- 低酸素誘導因子ープロリン水酸化酵素（HIF-PH）
- HIF-PH（PHD）阻害薬の開発と臨床
- 自験例
- まとめ

PHD: Proline Hydroxylase Domain

# Hb値の推移



各週におけるHb値の平均値は、両群ともに投与1週から上昇し、投与6週に目標Hb値下限(10.0g/dL)付近に到達し、以降も投与24週まで目標Hb値内(10.0~12.0g/dL)でした。また、各週における投与0週時からのHb値変化量の平均値は、エベレンゾ50mg群で投与1週が0.12g/dL、投与24週が2.42g/dL、投与終了時が2.23g/dLであり、エベレンゾ70mg群では投与1週が0.20g/dL、投与24週が2.32g/dL、投与終了時が2.17g/dLでした。



# 自験例 84歳男性 腎性貧血

エベレンゾ 50mg 3回／週

採取日	2020/8/20	2021/5/24
WBC	57	47
RBC	354L	434L
HGB	<b>10.8L</b>	<b>13L</b>
HCT	<b>32.4L</b>	<b>40L</b>
PLT	17L	17.2
TIBC	308	409H
Fe	102	60
CRE	<b>1.3H</b>	<b>1.23H</b>
UN	19.3	19.6
UA	7.1	7.5
TP	7.3	7.6
ALB	3.8L	3.6L
CRP	0.02	0.11

# 自験例 84歳男性 腎性貧血

エベレンゾ 50mg 3回／週

採取日 2020/8/20

2021/5/24

WBC 57

エベレンゾ 20mg 3回／週

RBC 354L

434L

HGB 10.8L

13L

HCT 32.4L

40L

PLT 17L

17.2

TIBC 308

409H

Fe 102

60

CRE 1.3H

1.23H

UN 19.3

19.6

UA 7.1

7.5

TP 7.3

7.6

ALB 3.8L

3.6L

CRP 0.02

0.11

# なぜ、ロキサデュスタットなのか？

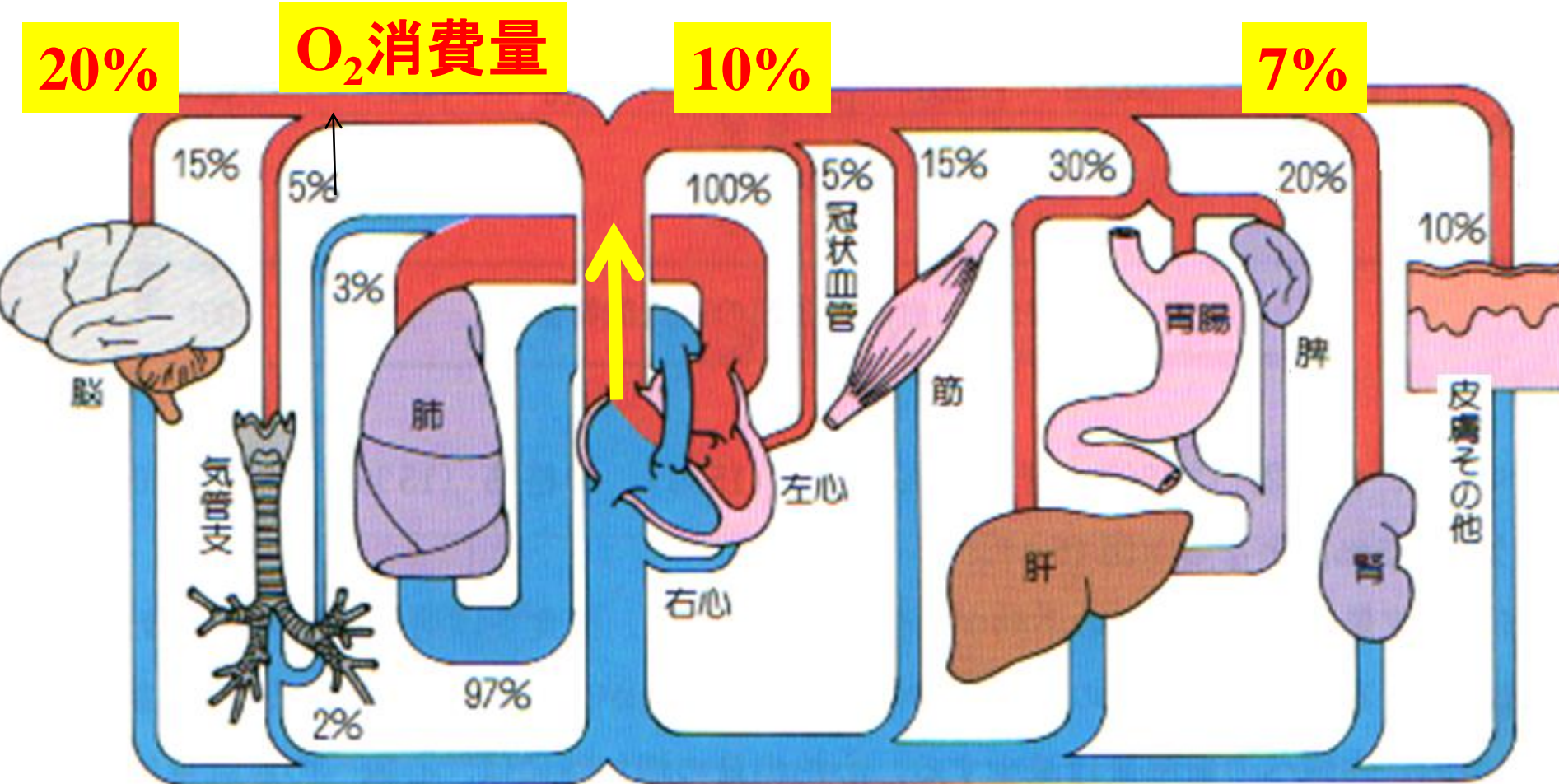
- ESA と異なる作用機序を有する経口剤は、医療スタッフおよび患者にとって有用な腎性貧血治療の選択肢になる。
  - 針刺し事故による感染リスクの回避、
  - 患者の注射時疼痛の回避
  - 来院負担軽減が可能となる

全身各臓器への血流量の割合（安静時、約5L/分）。各臓器への血流量は運動や食事で変化する。

# 心筋は虚血が問題；腎組織は貧血・低酸素が問題

（ $[ATP]_i$ の減少； $K_{ATP}$ チャネル開口）

（貧血を感知する酸素センサーの存在理由）





# 本日の講演のメッセージ

心筋・血管平滑筋、 $K_{ATP}$ 開口薬、ニコランジル;

腎、低酸素誘導因子の活性薬、ロキユサデュスタット  
HIF1- $\alpha$ 分解への酵素(PHD)抑制薬  
経口腎性貧血治療薬

CRA (心・腎・貧血) 症候群の観点からも、慢性心不全CHF や慢性腎臓病CKD での積極的貧血治療を支持する。

# 主な参考図書・文献・資料

- 柳澤輝行（編著）：新薬理学入門 第3版、南山堂、2008
- 大地陸男：生理学テキスト、第8版、文光堂、2017
- Katzung: Basic & Clinical Pharmacology
- Harrison's Internal Medicine
- Del Balzo U, et al. Nonclinical characterization of the hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor Roxadustat, a novel treatment of anemia of chronic kidney disease. J Pharmacol Exp Ther. 2020;374:342-53.
- 鵜川徹 ほか：腎性貧血治療薬 ロキサデュスタット（エベレンゾ®錠）の薬理学的特徴および国内臨床試験成績. 日薬理誌. 2021;156:187-97.
- 桐戸敬太：低酸素応答制御と造血システム. 山梨医科学誌. 2013;27:79-89.
- アステラス社製資料.

ご清聴ありがとうございました。