

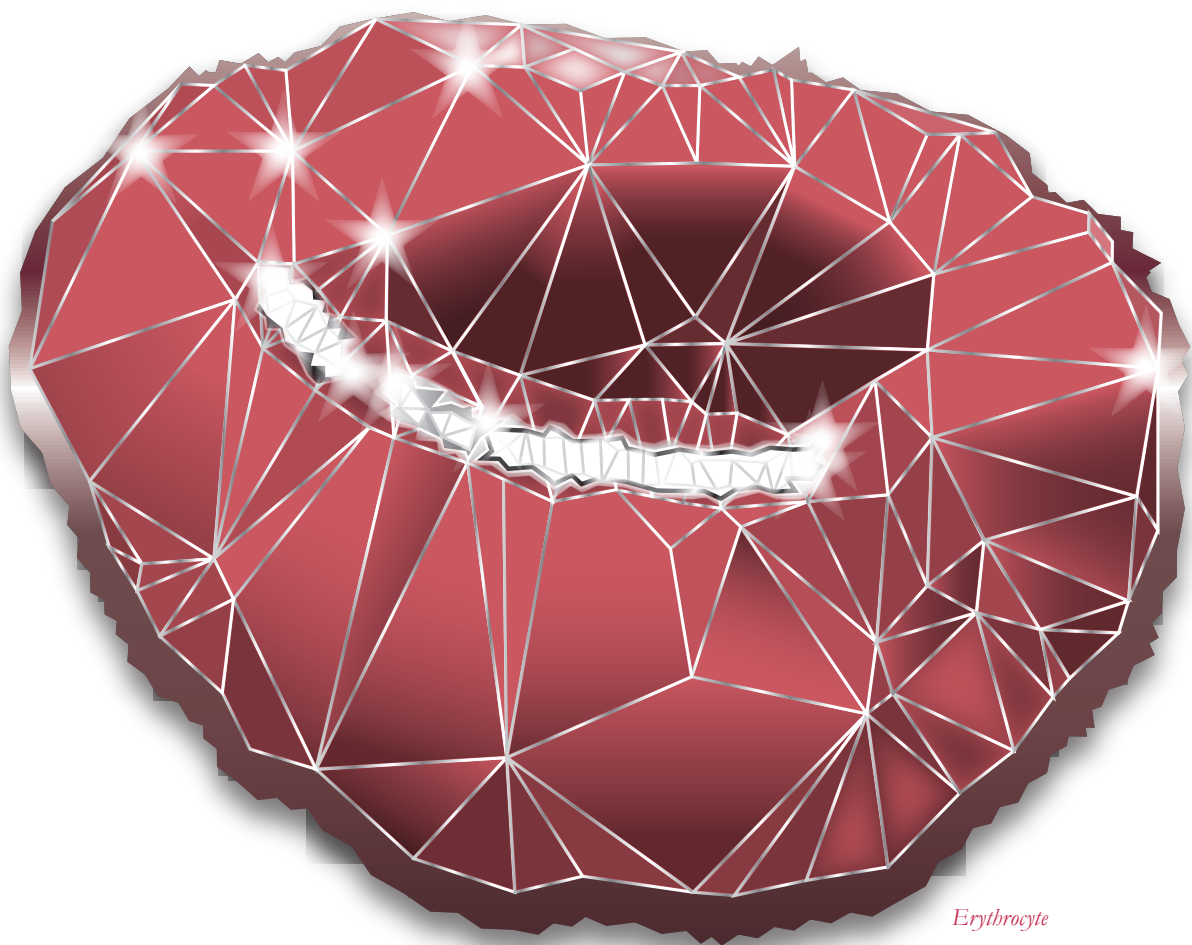
bios

ビ オ ス

VOL.25-III

2020

SEP.



Erythrocyte

Contents

- 1 **Interview**
春日雅人先生に聴く
「わが国の糖尿病対策」
- 3 **Perspective**
「腎性貧血治療の新たな展開」
山崎智貴、田中哲洋
- 7 **Key Word**
「CAFsと乳癌の浸潤・転移」
折茂 彰
- 9 **EBM Update**
「心不全とサクビトリル・バルサルタン：
左室駆出分画の影響」
「左室収縮能が低下した心不全例と
ダバグリフロジン」
井上 博
- 11 **B's View**
「新型コロナウイルス感染症の拡大と
オンライン診療の緩和」

春日雅人先生に聴く

公益財団法人 朝日生命成人病研究所所長



春日雅人 (かすが まさと)

日本の糖尿病が強く疑われる者(糖尿病有病者)と糖尿病の可能性を否定できない者(糖尿病予備群)の数は平成28年「国民健康・栄養調査」において、約2,000万人となった。また、糖尿病性腎症による新規透析導入患者数は、1万6,000人強/年と平成22年から横ばいな状態であるが、平成28年から糖尿病性腎症重症化予防プログラムが動き出し、重症化予防に向けてさらなる取り組みが展開されている。国の定める重要疾患のひとつであり、合併症の観点からも対策の必要性が高い糖尿病のわが国の取り組み・展望について朝日生命成人病研究所所長で日本糖尿病対策推進会議の常任幹事でもある春日先生にお伺いした。

1973年東京大学医学部医学科卒業。同医学部第三内科入局、米国留学(Diabetes Branch, NIH, Joslin糖尿病センター)を経て1990年神戸大学医学部第二内科教授、2008年国立国際医療センター研究所長、2012年国立国際医療研究センター理事長、2018年より現職。日本糖尿病学会元理事長。

日本の糖尿病患者の現状

厚生労働省が実施した平成28年の「国民健康・栄養調査」で、「糖尿病有病者(HbA1c 6.5%以上)」、「糖尿病予備群(HbA1c 6.0～6.5%)」の数は、どちらも約1,000万人でした。糖尿病予備群の数は、平成24年の調査で減少に転じ、平成28年の調査でもさらに減少傾向にありました。また、受診率に関しては、平成14年は糖尿病と診断されても治療を受けていない人が全体の半分くらいでしたが、これは確実に改善されてきており、平成28年では77%の人が受診しているという結果がでています。糖尿病予備群の数が減って、糖尿病有病者の受診率が増えているというのは、かなり好ましい状況です。

合併症に関して、糖尿病性腎症による新規透析導入患者数についての全国データがあります。平成21年までは右肩上がりだった新規透析導入患者数ですが、平成22年からは横ばいとなっています。ただし、減少には転じていません。

日本の糖尿病対策を振り返って

私が平成14年に日本糖尿病学会の理事長に就任した頃は、糖尿病の患者数は右肩上がりで増加しており、糖尿病

性腎症による新規透析導入患者数も増加の一途でした。社会的にも生活習慣病が大きな問題になっている時期で、増える一方の糖尿病患者数に歯止めをかけるべく、平成17年2月に日本糖尿病学会、日本糖尿病協会、日本医師会の3者で「日本糖尿病対策推進会議」を立ち上げました。学会と医師会が協同することは初めてであり、非常に新しい試みということで注目されました。推進会議では、「かかりつけ医機能の充実と病診連携の推進」、「受診勧奨・事後指導の充実」、「糖尿病治療成績の向上」の3つを目標に啓発活動をスタートさせました。当時は地域によって、産婦人科や外科の先生が糖尿病患者を診ていたような時代で、必ずしも糖尿病診療の均等化がなされていなかったこともあり、国民向けの啓発活動に加えて、医師向けのガイドラインも作成しました。平成18年からは医師会の協力の下、各都道府県レベルで糖尿病対策推進会議が設立され、現在は全都道府県で活動を行っており、構成団体も増えかなり大きな組織となっています。

また、平成19年には国民の健康寿命の延伸を支援するための「新健康フロンティア戦略」がまとめられました。「働き盛りと高齢者の健康安心分科会」を私が担当し、5重点分野のひとつがメタボリックシンドロームと糖尿病でした。メタボリックシンドロームの状態を改善せずに放っておくと、糖尿病から心筋梗塞・脳梗塞などの心血管障害あるいは腎

わが国の糖尿病対策

不全へつながり、要介護になるという大きな流れを認識して、最上流のメタボリックシンドローム対策を強化することで要介護を減らす、という戦略を立てました。この戦略をアクションプランにするため、厚生労働省の「糖尿病等の生活習慣病対策の推進に関する検討会」で議論を進め、平成 19 年 8 月に「中間取りまとめ」を行いました。今から考えるとこの「中間取りまとめ」がその後のわが国の糖尿病等の生活習慣病対策の方向性を決めるうえで大きな役割を果たしたと幸いです。すなわち、平成 20 年 4 月から医療保険者に特定健康診査・特定保健指導を義務づけ、メタボリックシンドロームの予防強化を図り、医療計画に基づく糖尿病の医療体制の構築に糖尿病推進会議を活用して進めることが有効であるとされました。また、糖尿病の診断・治療に係る研究・診療に関しては、中核機関として国立国際医療研究センターが担うことが明示されました。

糖尿病性腎症重症化予防プログラムについて

人工透析には、患者さん 1 人に年間 500 万円程の医療費がかかるといわれています。現在、糖尿病性腎症による新規透析導入患者数は年間 1 万 6,000 人強で横ばい状態です。単純に計算しても、年間 800 億円の医療費が増加していきことになります。医療経済面からも糖尿病性腎症による新規透析患者を減らすことは非常に重要です。平成 28 年 3 月に医師会と日本糖尿病対策推進会議、厚生労働省の 3 者で糖尿病性腎症重症化に係る連携協定の締結が行われ、同年 4 月から「糖尿病性腎症重症化予防プログラム」が動き出しました。糖尿病の重症化リスクの高い患者が医療機関を受診していない、または受診を中断している場合には、各市町村の保健師が中心となって受診勧奨や保健指導を行います。通院中でも重症化リスクの高い患者には、かかりつけ医が患者を診つつ、保健師が保健指導をするというプロ

ラムです。特定健康診査・特定保健指導やこのプログラムには、自治体へのインセンティブがついていることもあり、このプログラムに取り組む自治体は現在 1,000 を越えており、成果が期待されています。ただし、糖尿病性腎症による新規透析導入患者数の減少として成果がみられるには、今後 5 ～ 10 年の長い年月が必要かもしれません。

治療と予防

患者数の多い糖尿病は、新薬などの開発も進んでおり、使いやすい薬も増えてきています。私も SGLT2 阻害薬を患者に処方していますが、確実に血糖値、HbA1c が下がるのでとても頼りになります。単純に考えるとインスリン注射やインスリン分泌を促して血糖値を下げるというのは、血液中のグルコースが細胞の中に入っていき代謝され、エネルギーを産生します。このエネルギーが十分に消費されないと体重を増やしてしまいます。栄養が十分でない状態の場合には、その必要がありますが、一般的に栄養が十分な状態では、SGLT2 阻害薬のようにグルコースを細胞の中に入れずに尿で外に出すというのは、ある意味理にかなった治療法だと思います。尿路等の感染症について使う前は心配しましたが、実際にはほとんど経験がありません。

予防に関して、疾患の発症にかかわる数十万から数百万の SNP (一塩基多型) の組み合わせをスコア化した「ポリジェニックリスクスコア (PRS: polygenic risk score)」というものを計算できるようになり、今後、個々人のゲノム情報から将来の疾患罹患予測ができるようになると思います。リスクスコアの高い人に対して重点的に発症リスクを下げるように働きかける「ハイリスクアプローチ」ができるようになり、糖尿病になりやすい体質の人に対して、若い時から体重・食事・運動などの指導をしていくというのが、これからの予防の流れになると思います。

腎性貧血治療の新たな展開

山崎智貴

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

やまざき ともたか/2013年東京大学医学部医学科卒業。同年、JCHO東京新宿メディカルセンターにて初期研修。河北総合病院、公立昭和病院などで腎臓病の診療、東京女子医科大学で腎移植とバスキュラーアクセスの診療に従事。2019年東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科へ帰局し、現在は慢性腎臓病の病態生理についての研究中。

田中哲洋(たなか てつひろ)
東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科准教授



はじめに

慢性腎臓病(以下、CKD)の主要な合併症のひとつとして、腎性貧血が挙げられる。腎性貧血は、CKDの進行に伴って腎臓でのエリスロポエチン(以下、EPO)産生が低下することが原因で生じ、赤血球造血刺激因子製剤(以下、ESA)投与による治療が一般的となっている。ESAによる治療の登場にて、CKD患者の輸血必要性は減少し、QOLを改善させることができたが、ESA治療に伴う副作用が問題視されている。心血管イベントを評価した大規模な無作為化試験であるCHOIR試験とTREAT試験において、ESA治療によってHb高値を目標とした群ではそれぞれ、心血管イベントの発生と脳血管障害の発生が有意に増加していた^{1,2)}。試験後解析によって、同イベントリスクの上昇は達成したHb値よりもESA使用量と相関していた。その理由は完全には明らかになっていないものの、後述のESA低反応性そのものを引き起こす背景病態の他、ESAの造血作用以外の影響である、高血圧や血栓傾向も原因として考えられている³⁾。ESA低反応性は腎性貧血患者の10%程度に認められる。ESA低反応の主要な原因は鉄欠乏・鉄代謝異常であるが、鉄剤を投与しても改善しない場合もあり、治療に難渋する例もまれではない。

このように、ESAに代わる新しい腎性貧血の治療法が望まれているのが現状であったが、近年、体内でEPO産生を高める機序に基づく新規腎性貧血治療薬が開発された。低酸素誘導因子であるhypoxia-inducible factor(以下、HIF)を活性化させるprolyl hydroxylase(以下、PHD)阻害薬のひとつであるroxadustat(商品名: エベレンゾ)が2019年11月に血液透析患者の腎性貧血の治療薬として発売された。さらに、vadadustat、daprodustatに関しては、2020年6月に腎性貧血の治療薬として、透析患者だけでなく保存期CKD患者に対しても製造販売承認を取得した。PHD阻害薬は内服薬であり、保存期腎不全患者では皮下注射が必要であったESAに比べて低

侵襲であり、生理的なEPO濃度での貧血改善効果や、鉄代謝の適正化による効果も期待されている。

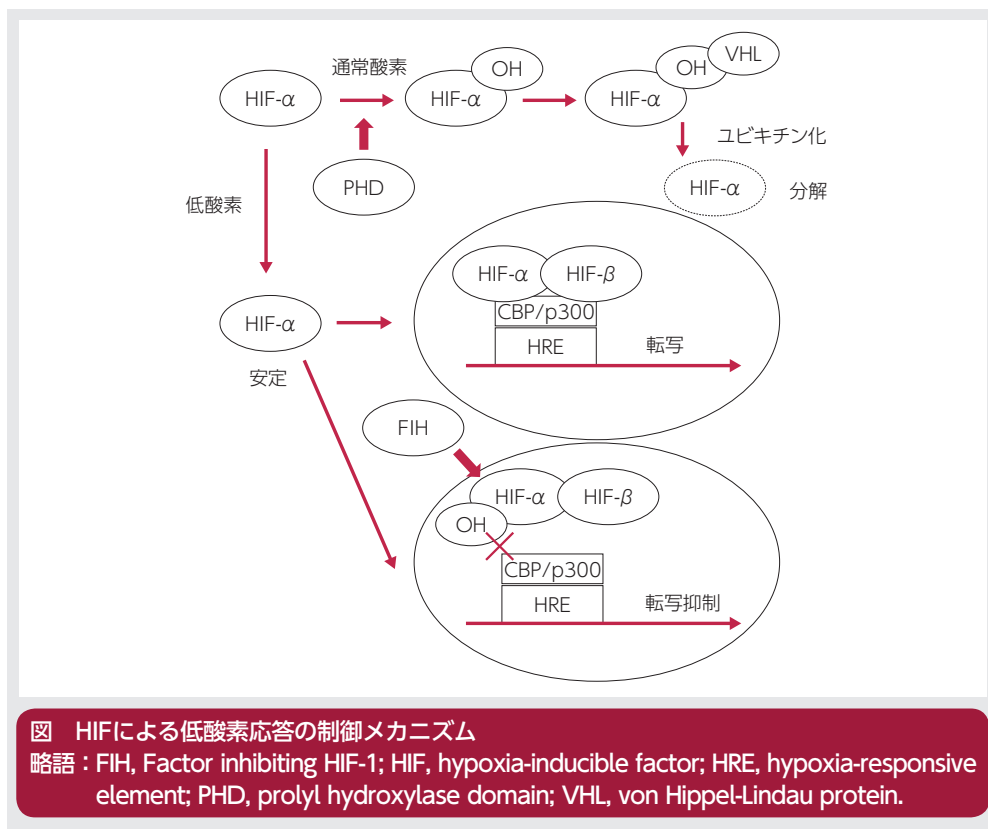
本稿では、ESAの抱えていた多くの問題を解決させる可能性がある、PHD阻害薬による腎性貧血の治療の展望について概説する。

Hypoxia-inducible factor

HIFはHIF- α 、HIF- β の2つのサブユニットから構成されている。通常酸素下ではHIF- α がPHDによって水酸化化されることで、von-Hippel Lindau蛋白に認識され、ユビキチン化され、プロテアソームによって分解される。低酸素下では、HIF- α はPHDによる水酸化を逃れて安定化し、恒常的に発現しているHIF- β と2量体を形成して、核内に移行する。Hypoxia responsive element(HRE)というエンハンサーに結合し、ターゲット遺伝子の転写を促進する。主な標的遺伝子には、EPOなどの赤血球造血に関与する因子やvascular endothelial growth factor(VEGF)などの血管新生因子、嫌気性代謝に関与する遺伝子群が含まれており、これらの発現により低酸素への適応を促す。さらに、PHD以外にも、HIFの機能調節に関与する水酸化酵素が知られている。Factor inhibiting HIF-1(FIH)はHIF-1 α のC末端転写活性化領域にあるアスパラギン残基を水酸化することで、HIF-1 α の転写共因子であるCBP/p300の結合を阻み、転写因子としての機能を阻害する⁴⁾。(図)

HIF活性化は、EPO遺伝子の転写誘導を介して内因性のEPO産生を促す。腎臓ではHIF-1 α が尿細管上皮細胞に、HIF-2 α が血管内皮・間質細胞に認められている⁵⁾。腎臓でのEPO産生部位がHIF-2 α の発現部位に一致することや、EPO産生を担うとされている線維芽細胞を低酸素にするとHIF-2 α の発現が亢進すること⁶⁾、HIF-2 α ノックダウンマウスが貧血を呈することから⁷⁾、HIF-2 α がEPO産生に主にかかわっていると考えられている。

このように、PHD阻害薬は、HIF α の発現を安定させ、



内因性のEPO産生を安定化させることで腎性貧血の治療薬として機能する。

腎性貧血の発症のメカニズム

腎臓におけるEPOの産生は、主に皮髄境界の間質に存在する線維芽細胞で産生されることが知られている。CKDが進行すると、EPO産生細胞は筋線維芽細胞に形質転換し、EPO産生能を失うことで腎性貧血は発症する⁸⁾。しかし、末期腎不全患者において、EPO産生が完全に失われるわけではない。両側腎摘出後の透析患者において、PHD阻害薬投与による血中EPO濃度上昇が認められ、肝臓を中心とした他臓器でのEPO産生の可能性も考えられている⁹⁾。さらに、特異的にEPO産生細胞のPHD遺伝子をノックアウトすると、筋線維芽細胞に形質転換後もEPO産生が認められた報告もある¹⁰⁾。このような結果からも、PHD阻害薬によるEPO産生の上昇効果は末期腎不全患者に対しても有効であることを示している。

PHD阻害薬による鉄代謝への影響

HIF活性化薬は、EPO産生を内因性に増やすだけでなく、鉄代謝にも影響を与えることで造血を亢進させる。ヘプシジンは主に肝臓から分泌される鉄調節ホルモンであり、鉄の輸送体であるフェロポルチンと結合し分解をすることで、消化管から鉄吸収を抑制し、肝細胞からの鉄の放出やマクロファージからの鉄のリサイクル

を抑制することにより、造血に利用できる鉄を抑制する。HIFの活性化によって、ヘプシジン産生が抑制されることが報告されており、鉄利用を促進させる働きがあると考えられている。また、HIFは腸管の鉄の吸収にかかわるdivalent metal transporter 1(DMT1)やduodenal cytochrome b(DCYTB)の発現にも関与し、腸管からの鉄吸収を増加させる効果もある。また、血清での鉄輸送に関わるトランスフェリンやトランスフェリン受容体はHIFの標的遺伝子であり、その発現増加により鉄利用が亢進する¹¹⁾。CKD患者では総じて血清ヘプシジン値が高くなる傾向があるが、ヘプシジン高値はESA抵抗性貧血の主要な原因のひとつとして考えられており、PHD阻害薬によるHIFの活性化は、体内の鉄利用を最適化し、貧血改善効果を促進する可能性がある。

PHD阻害薬の臨床試験結果

PHD阻害薬は、様々な臨床試験にてその有効性が証明されている。最も開発が進んでおり、現在血液透析患者の腎性貧血治療に対して販売を開始しているroxadustatは、中国で行われた第Ⅲ相試験において、保存期慢性腎不全患者のHb値の上昇がroxadustat群で1.9±1.2 g/dL、ヘプシジンの低下もroxadustat群で56.14±63.40 ng/mLと認められた¹²⁾。維持透析患者においても、ESA製剤からの切り替えでHb上昇に関してはESAに対して非劣勢が認められ、ヘプシジンの低下(30.2 ng/mL)も認められた¹³⁾。その他、daprodustat、

vadadustat、molidustat、enarodustatの4剤について国内第Ⅲ相試験が終了している。これら4剤の第Ⅱ相試験の結果からも、保存期腎不全患者と血液透析患者の両者に、Hbの改善・維持効果が認められた。

PHD阻害薬の多面的な作用

このように、PHD阻害薬は、従来のESA治療よりも、より生理的なEPOの上昇、鉄動態の最適化、さらには経口内服可能で低侵襲であるなど、腎性貧血の治療を大きく進歩させることが期待できる薬剤である。さらに、PHD阻害薬は低酸素適応の中心的役割を担うHIFの安定化をもたらすことから、虚血を背景に有する腎障害に対して保護的に作用する可能性も考えられている。さらにはこれまでの基礎実験や臨床実験からは、代謝異常に関しても有効である可能性が報告されている。

急性腎障害(以下、AKI)のモデルである、虚血再灌流障害やシスプラチン腎症において、PHD阻害薬を投与することによって急性期の尿細管障害が軽減し¹⁴⁻¹⁵⁾、虚血再灌流後の長期観察(AKI to CKD transitionモデル)においても腎線維化が抑制された¹⁶⁾。しかし、septic AKIの発症にはHIF-1 α の活性化がかかわっているという報告や、さらにPHD阻害薬の長期投与は腎線維化を悪化させるという動物実験の報告もある¹⁷⁾。PHD阻害あるいはHIF活性化が長期的に腎臓病そのものに及ぼし得る影響については、原疾患や病期など多因子によって影響されると考えられ、現在進行中の臨床試験を通じての知見の蓄積やさらなる基礎実験での検討が必要である。

最近の研究では、HIF活性化は貧血や腎保護効果だけでなく、肥満や脂質異常症、糖尿病にも有益である可能性が示唆されている。Phd2 hypomorphマウスでは、体重減少、脂肪組織の減少、脂肪細胞の大きさの低下や脂肪組織の炎症軽減が認められ、コレステロール値が低下し、耐糖能・インスリン感受性も改善した¹⁸⁾。また、LDL受容体欠損のマウスに高脂肪食を摂取させたところ、PHD阻害薬の内服によって同様に体重減少や脂肪細胞の大きさの低下、脂肪組織の炎症の改善、脂質異常症やインスリン抵抗性の改善効果が認められ、その結果、動脈プラークが50%近く減少した¹⁹⁾。これらの効果は、HIFを活性化させることにより、骨格筋でのグルコース輸送と解糖系の酵素が増えることや白色肥満組織へのマクロファージの侵入が抑えられることで、体重減少や脂肪組織の減少、耐糖能やインスリン感受性が高まるためと考えられている。さらにはHIFが活性化されることで、INSIG-2という小胞体膜タンパク質の遺伝子の転写が促進され、HMG-CoA還元酵素をユビキチン化し分解することで、脂質異常症を改善させる機序も報告されている²⁰⁾。実際に、roxadustatの第Ⅲ相試験において、保存期腎不全患者において、roxadustat内服群の方でプラセボ群よりも、総コレステロール値で32.9 mg/dL、

LDLコレステロール値で21.2 mg/dLの低下が認められており、同様に維持透析患者においても、総コレステロール値で22 mg/dL、LDLコレステロール値で18mg/dLの低下が認められている¹²⁻¹³⁾。

PHD阻害薬の懸念事項

PHD阻害薬の使用で最も懸念されている事項は、HIF活性化による血管新生にて、網膜症や癌の進展と増悪に対する影響である。血管内皮細胞増殖因子(以下、VEGF)は、HIFの標的遺伝子であるために、PHD阻害薬によるHIF活性化は、糖尿病網膜症の悪化や悪性腫瘍の増悪に影響する可能性がある。現在報告されているPHD阻害薬による第Ⅱ相試験の結果では、VEGFの上昇は認められていないが²¹⁾、HIFの活性化は悪性腫瘍に対する化学療法と放射線治療抵抗性を増強する可能性も報告されている²²⁻²³⁾。また、中国で行われた第Ⅲ相の臨床試験では、roxadustat群にて、保存期CKD患者と血液透析患者とともに、高K血症と代謝性アシドーシスの合併症が有意に増えたことが報告された¹²⁻¹³⁾。daprodustatにおける臨床試験でも、血液透析患者にて、高K血症の副作用が有意に増えることが報告されており、この副作用はHIF活性化薬のクラス効果である可能性がある²⁴⁾。さらに、2019年9月に製造販売承認を取得したroxadustatの添付文書上では、重大な副作用として血栓塞栓症(3.4%)が挙げられており、警告として、「本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。」と記載をされている。高K血症や血栓塞栓症の詳しい機序は現在のところ不明である。さらに、多発性嚢胞腎モデルのマウスで、進行した場合にはHIFの活性化による嚢胞増大が認められたとの報告もある²⁵⁾。肺高血圧症なども看過され得ない理論的な副作用であり、これらに対する安全性は今後、大規模臨床試験で検討が必要な非常に重要な問題である。

おわりに

2019年11月にPHD阻害薬であるroxadustatが血液透析患者の腎性貧血治療薬として発売された。PHD阻害薬は、ESAが抱えていた高用量使用による副作用や、ESA低反応性貧血などの問題を生理的なEPO上昇と鉄動態の改善にて解決することが期待されている。今後は、保存期腎不全患者にも適応が開始される予定で、さ

らに非臨床データからは、腎臓病自体や肥満、脂質異常、糖尿病などの代謝異常への効果についても報告されている。しかし、悪性腫瘍や網膜症による影響、大規模臨床試験で明らかになった高K血症や、添付文書で警告されている血栓塞栓症などについては、基礎研究やさらなる臨床試験での検討が必要である。

参考文献

- 1)Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009 ; 361 : 2019-2032.
- 2)Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006 ; 355 : 2085-2098.
- 3)Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, et al : Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin : a meta-analysis. *Lancet.* 2007 ; 369 : 381-388.
- 4)Lando D, Peet DJ, Whelan DA, et al : Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. *Science.* 2002 ; 295 : 858-861.
- 5)Aeberhard JM, Schneider PA, Vallotton MB, et al : Multiple site estimates of erythropoietin and renin in polycythemic kidney transplant patients. *Transplantation.* 1990 ; 50 : 613-616.
- 6)Paliege A, Rosenberger C, Bondke A, et al : Hypoxia-inducible factor-2alpha-expressing interstitial fibroblasts are the only renal cells that express erythropoietin under hypoxia-inducible factor stabilization. *Kidney Int.* 2010 ; 77 : 312-318.
- 7)Kojima I, Tanaka T, Inagi R, et al : Protective role of hypoxia-inducible factor-2alpha against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2007 ; 18 : 1218-1226.
- 8)Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease : Harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol.* 2015 ; 11 : 394-410.
- 9)Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al : Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2010 ; 21 : 2151-2156.
- 10)Souma T, Nezu M, Nakano D, et al : Erythropoietin synthesis in renal myofibroblasts is restored by activation of hypoxia signaling. *J Am Soc Nephrol.* 2016 ; 27 : 428-438.
- 11)Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, et al : HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest.* 2009 ; 119 : 1159-1166.
- 12)Chen N, Hao C, Peng X, et al : Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 : 1001-1010.
- 13)Chen N, Hao C, Liu BC, et al : Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 : 1011-1022.
- 14)Matsumoto M, Makino Y, Tanaka T, et al : Induction of renoprotective gene expression by cobalt ameliorates ischemic injury of the kidney in rats. *J Am Soc Nephrol.* 2003 ; 14 : 1825-1832.
- 15)Tanaka T, Kojima I, Ohse T, et al : Hypoxia-inducible factor modulates tubular cell survival in cisplatin nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 ; 289 : F1123-F1133.
- 16)Kapitsinou PP, Jaffe J, Michael M, et al : Preischemic targeting of HIF prolyl hydroxylation inhibits fibrosis associated with acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012 ; 302 : F1172-F1179.
- 17)Yu X, Fang Y, Ding X, et al : Transient hypoxia-inducible factor activation in rat renal ablation and reduced fibrosis with L-mimosine. *Nephrol(Carlton).* 2012 ; 17 : 58-67.
- 18)Rahtu-Korpela L, Karsikas S, Horkko S, et al : HIF prolyl 4-hydroxylase-2 inhibition improves glucose and lipid metabolism and protects against obesity and metabolic dysfunction. *Diabetes.* 2014 ; 63 : 3324-3333.
- 19)Rahtu-Korpela L, Maatta J, Dimova EY, et al : Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase-2 inhibition protects against development of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 ; 36 : 608-617.
- 20)Hwang S, Nguyen AD, Jo Y, et al : Hypoxia-inducible factor 1α activates insulin-induced gene 2(Insig-2) transcription for degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl(HMG)-CoA reductase in the liver. *J Biol Chem.* 2017 ; 292 : 9382-9393.
- 21)Haase VH : HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism. *Hemodial Int.* 2017 ; 21 : S110-S124.
- 22)Meijer TW, Kaanders JH, Span PN, et al : Targeting hypoxia, HIF-1, and tumor glucose metabolism to improve radiotherapy efficacy. *Clin Cancer Res.* 2012 ; 18 : 5585-5594.
- 23)Comerford KM, Wallace TJ, Karhausen J, et al : Hypoxia-inducible factor-1-dependent regulation of the multidrug resistance(MDR1) gene. *Cancer Res.* 2002 ; 62 : 3387-3394.
- 24)Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L, et al : Daprodustat for anemia : a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. *Clin Kidney J.* 2019 ; 12 : 139-148.
- 25)Kraus A, Peters DJM, Klanke B, et al : HIF-1α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2018 ; 94 : 887-899.

1. はじめに

癌塊中には癌細胞以外にも血管構成細胞、線維芽細胞や炎症性免疫細胞などの多数の非癌細胞が含まれている¹⁾。これらの非癌細胞は細胞外基質と協調して癌微小環境を構築し、癌細胞の周囲の環境を制御している。癌内の線維芽細胞(CAFs: carcinoma-associated fibroblasts)は、癌細胞や種々の非癌細胞より刺激を受けて活性化し、線維芽細胞に変化し、正常組織に存在する線維芽細胞とは生物学的に異なる特性を有している²⁾。CAFsは多数の増殖因子やサイトカインの産生を亢進し、細胞外基質を再構成することにより、近傍の癌細胞の浸潤・転移に促進的に働くことが多くの実験により示唆されている³⁾。しかしながら、CAFsが単一癌細胞の浸潤・転移を促すのか?あるいは癌細胞集合体(クラスター)の形成を促し浸潤・転移を促進するのか?CAFsがどのように癌細胞と相互作用し、癌浸潤・転移を促進するのかに関する分子機構の詳細は不明であった。

本研究では、CAFsが癌浸潤・転移の中心的プログラムである部分的上皮間葉移行や乳癌細胞クラスター形成を介して、癌浸潤・転移を促進するメカニズムに関して、我々の最近の知見をもとに概説する。

2. CAFsとは

CAFsは癌微小環境を構成する主要な間質細胞として多くの活性化線維芽細胞を含み、浸潤・転移、血管新生、炎症、免疫抑制や治療抵抗性獲得など様々な癌の特性を助長する。近年の単細胞解析法の発展により、性質の異なる線維芽細胞集団がCAFsを構成し、その作用の多様性を生み出していることがわかってきた³⁾。

重要なことに、CAFsは癌細胞との継続的な接触無しに、その活性化状態や癌促進能を安定的に維持していることより、癌細胞とは独立した治療標的であることが示唆されている⁴⁾。

ゲノムDNAの変異がCAFsでは非常にまれにしか検出されないことより、エピゲノム修飾による特定の遺伝子群の恒常的な発現が自己刺激的なオート

クラインシグナル伝達の活性化を促していることが推測される。例えば、CAFsはtransforming growth factor- β (TGF- β)リガンドを産生し、その受容体を介して下流のSmad2/3シグナルを活性化する。Smad2/3シグナルの活性化は、自身での継続的なTGF- β の産生を促し、Smad2/3シグナルの恒常的な活性化を維持する。それ故、CAFsは癌細胞からのTGF- β 刺激に依存することなく独自にTGF- β シグナルを活性化することができるのである⁵⁾。

創傷治癒、炎症性疾患や線維症では α -smooth muscle actin(α -SMA)陽性の筋線維芽細胞が頻回に観察される。CAFsも同様に α -SMA陽性筋線維芽細胞として癌間質に観察される。線維症由来線維芽細胞もTGF- β オートクラインシグナルの活性化を維持しており、その活性化に寄与する遺伝子シグナルの多くがCAFsでも活性化している。以上の知見を総括すると、CAFsは癌特異的に誘導される細胞ではなく、創傷治癒や線維症を代表とする慢性炎症に存在する活性化線維芽細胞のように、環境による数々の刺激やストレスの代償機構の一環として誘導される細胞であると考えるのが妥当である。それ故、筆者はCAFsの理解が癌の診断・治療のみならず、線維症の治療にも役立つ可能性が高いと考えている。

3. 部分的上皮間葉移行とは

完全型上皮間葉移行(EMT: epithelial-mesenchymal transition)は上皮細胞が上皮系の表現型を消失し、間葉系の表現型を獲得する細胞分化プログラムとして知られている。上皮間葉移行は形態形成、後期発生や創傷治癒の過程で必須であり、上皮細胞が細胞接着能を失い、遊走・浸潤能を獲得することを促す。癌上皮細胞においても同様な機構が重要であることが長年示唆されてきた。しかしながら、ヒト癌組織において、上皮系の表現型を完全に消失した上皮癌細胞は極めてまれにしか検出されない。ヒトの癌では多くの上皮癌細胞が上皮系と間葉系の両方の表現型を呈していることが多く、このような細胞の状態は部分的上皮間葉移行と呼ばれている。部分的上皮間葉移行を呈した癌細胞は、細胞接着能を部分的

CAFsと乳癌の浸潤・転移

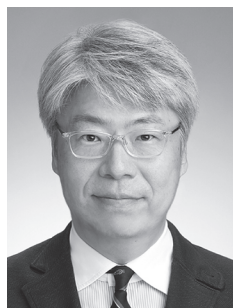
に低下し間葉系の表現型を獲得し、浸潤・転移に寄与していることが最近の研究により明らかになっている⁶⁾。また、完全型上皮間葉移行が単一癌細胞の形成を促進するのに対して、部分的上皮間葉移行は細胞接着能がある程度保たれた癌細胞クラスターの形成に寄与していると考えられる。しかしながら、癌細胞に部分的上皮間葉移行がどのように誘導されるのかは不明であった。

4. CAFsによる乳癌の浸潤・転移機構

筆者らは、CAFsが近傍の癌細胞に部分的上皮間葉移行を誘導し、細胞死抵抗性の癌細胞クラスターの形成を促し、浸潤・転移を促進する可能性を推測した。

この仮説を調査するために、ヒト乳癌由来CAFsを低浸潤・低転移性のヒト乳癌細胞と共に免疫不全マウスに移植した。コントロールの正常ヒト乳腺より樹立された正常線維芽細胞と共移植された癌と比べて、CAFsと共に形成された癌は、増殖能、浸潤能や遠隔臓器への転移能が亢進していた。免疫組織染色やフローサイトメトリー解析により、CAFsを含んだ癌塊内には、2種類の癌細胞集団が生みだされていることがわかった(図)⁷⁾。1種類目は、細胞-細胞接着因子であるE-cadherin(E-cad)、carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5(CEACAM5)やCEACAM6の発現が亢進した上皮系の表現型が亢進したE-cad^{hi}(E^{hi})タイプ。2種類目は間葉系のマーカーであるZEB1の発現およびE-cadherinの発現

おりも あきら/1989年順天堂大学医学部卒業、1994年東京大学医学系三種博士課程修了(医学博士)、1995年埼玉医科大学第二生化学教室・助手、2000年米国マサチューセッツ工科大学ホワイトヘッド研究所・ポスドク、2007年英国マンチェスターCR-UK癌間質研究部門・グループリーダー、2012年順天堂大学医学部病理・腫瘍学准教授、2020年現職。講座ホームページ：<https://a-orimo.wixsite.com/mysite>



を有し、上皮系および間葉系の両方の性質を呈し浸潤能が亢進した epithelial-mesenchymal (E/M) タイプである。加えて、筆者らは、CAFsより産生された2種類のサイトカインであるstromal cell-derived factor 1 (SDF-1) および TGF- β が近傍の癌細胞に作用し、Srcシグナルを活性化し、E^{hi}タイプおよびE/Mタイプの表現型を誘導することを明らかにした。また、CAFsと共にマウスに移植された癌細胞はクラスターを形成し、血中循環に移行し、遠隔臓器の転移コロニー形成を促進することが示された。さらに、CAFsで乳癌

細胞に誘導されたE/Mタイプの表現型は、癌細胞が転移巣に移動後に消失し、再び上皮系の表現型に戻ることで、転移巣では間葉上皮移行(MET: mesenchymal-epithelial transition) が誘導されることが示された(図)。最後に、CAFsで乳癌細胞に誘導されたE^{hi} およびE/Mタイプの表現型がHer2タイプの乳癌患者の予後不良と有意な相関を呈したことにより、CAFsのHer2タイプ乳癌細胞における特異的な役割の存在が示唆された。

5. まとめおよび今後の展開

筆者らはCAFs由来SDF-1およびTGF- β がヒト乳癌細胞に作用することにより、部分的上皮間葉化や上皮化を介して、2種類の性質の異なる癌細胞より成る癌細胞クラスター形成を誘導し、癌浸潤・転移を促進する新規のメカニズムを明らかにした。CAFsで誘導される部分的上皮間葉化や上皮化プログラムはHer2タイプの乳癌患者の予後不良と有意に相関していたが、他の乳癌サブタイプとの相関は認められなかった。CAFsがどのようにHer2タイプの乳癌細胞の悪性化に寄与しているのか？およびHer2分子と上皮化や部分的上皮間葉化との関係は本研究では明

らかにされなかった。今後は、単細胞解析法を用いて、CAFs、Her2、上皮化や部分的上皮間葉化プログラムとの関係を調査する予定である。

現在、免疫細胞や血管内皮細胞などを含む癌微小環境を標的とした治療の効果が多数の癌で確認されている。今後はさらにCAFsを標的とした治療開発が進み、より効果的な治療法の確立が望まれる。

参考文献

- 1) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 ; 144(5): 646-674.
- 2) Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, et al: Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. Cell. 2005 ; 121(3): 335-348.
- 3) 目澤義弘, 折茂彰. CAFsのバイオリジー概論: CAFsの癌促進能、細胞多様性およびエピゲノム変異に焦点をあてて. 医学のあゆみ, 医歯薬出版. 2019 ; 270(12), 1107-1113.
- 4) Orimo A, Weinberg RA. Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type. Cell Cycle. 2006 ; 5(15): 1597-1601.
- 5) Kojima Y, Acar A, Eaton EN, et al: Autocrine TGF-beta and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling drives the evolution of tumor-promoting mammary stromal myofibroblasts. Proc Natl Acad of Sci U S A. 2010 ; 107(46): 20009-20014.
- 6) Mizukoshi K, Okazawa Y, Haeno H, et al: Metastatic seeding of human colon cancer cell clusters expressing the hybrid epithelial/mesenchymal state. Int J Cancer. 2020 ; 146(9): 2547-2562.
- 7) Matsumura Y, Ito Y, Mezawa Y, et al: Stromal fibroblasts induce metastatic tumor cell clusters via epithelial-mesenchymal plasticity. Life Sci Alliance. 2019 ; 2(4). e201900425.

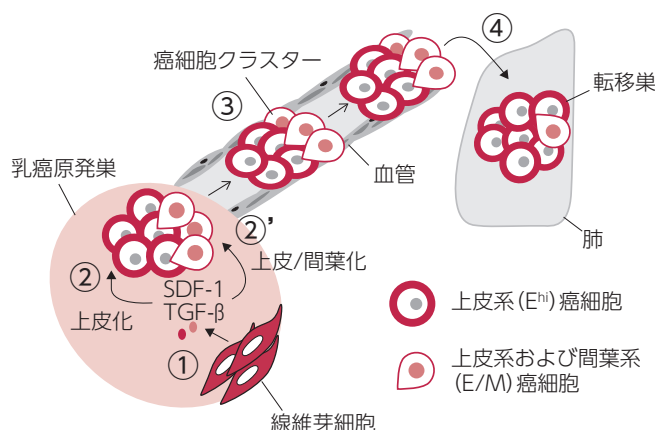


図 CAFsの新規の乳癌浸潤・転移促進のメカニズム(文献7より引用)

- ① 癌内の線維芽細胞(CAFs)は多量のSDF-1およびTGF- β を産生する。
- ② これらのサイトカインの刺激は、上皮系のE^{hi}タイプの乳癌細胞を作出する。
- ②' また同時に上皮系および間葉系の両方の性質を呈した浸潤能の亢進したE/Mタイプの乳癌細胞を作出する。
- ③ これらの乳癌細胞はクラスターを形成し、局所浸潤し、血管を通過することにより肺に転移を形成する。
- ④ 肺に転移したE/Mタイプ癌細胞は上皮系の表現型に戻ることで、転移コロニー形成を促進する。

心不全とサクビトリル・バルサルタン：左室駆出分画の影響

Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure.

Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al: Circulation. 2020;141(5):352-361.

■目的

左室駆出分画によって、ネプリライシン阻害薬サクビトリルとアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬バルサルタンの合剤の心不全治療効果がどのように影響されるかを明らかにする。

■方法

本薬剤の2つの比較試験、PARADIGM-HF(駆出分画 $\leq 40\%$)とPARAGON-HF(駆出分画 $\geq 45\%$)を合わせて解析。有症候性の心不全例をサクビトリル・バルサルタン97/103mg1日2回投与群とエナラプリル10mg1日2回(PARADIGM-HF)、バルサルタン160mg1日2回(PARAGON-HF)投与群に無作為に割り付けた。いずれの群もまず比較対照薬剤の用量を漸増して忍容性を確認後、合剤に切り替えて漸増し忍容性を確認し、無作為化。

■対象

13,195例(PARADIGM-HF 8,399例、PARAGON-HF 4,796例)、平均67歳、女性32.7%、心不全入院既往57.4%、心筋梗塞既往35.7%。駆出分画で6群に分けた($\leq 22.5\%$, 1,269例; $>22.5\text{--}32.5\%$, 3,987例; $>32.5\text{--}42.5\%$, 3,143例; $>42.5\text{--}52.5\%$, 1,427例;

$>52.5\text{--}62.5\%$, 2,166例; $>62.5\%$, 1,202例)。

■主要転帰

心血管死、心不全入院、全死亡など。

■結果

サクビトリル・バルサルタン群は対照群に比べ、心血管死・心不全入院(ハザード比0.84、95%信頼区間0.78-0.90)、全死亡(0.88、0.81-0.96)、心不全入院(0.84、0.77-0.91)のいずれ

も有意に低率であった。心血管死・心不全入院の抑制効果は、主に駆出分画が正常範囲以下の例で認められた(図)。

■結論

通常のRAS系阻害薬に比べたサクビトリル・バルサルタン合剤の有効性は、駆出分画によって異なり、主に軽度低下例で顕著に認められる。

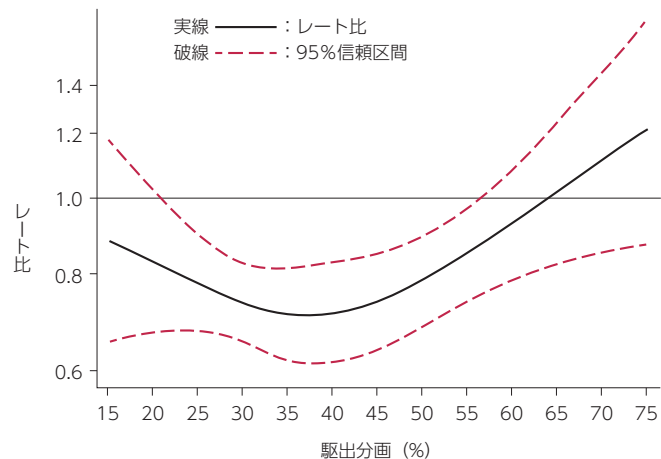


図 心不全入院と心血管死のレート比：サクビトリル・バルサルタン対エナラプリルまたはバルサルタン

ネプリライシンはさまざまなペプチドを分解する酵素で、ナトリウム利尿ペプチド(ANP、BNP、CNP)を分解する。サクビトリルはこの酵素を阻害することによりANP濃度を上昇させ心血管保護作用を発揮する。一方、ネプリライシンはアンジオテンシンⅡを分解するため、サクビトリル単独ではアンジオテンシンⅡ濃度も上昇させてしまう。そこでアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるバルサルタンを併用することによりサクビトリルの効果を発揮するというのがこの合剤のコンセプトである。本研究の結果からは、左室拡張不全例や駆出分画が著しく低下した例では本合剤の効果はあまり期待できない。欧米ではすでにガイドラインでも推奨されており、わが国においても2019年に慢性心不全を適応として承認申請がされた。ただし、日本人を対象としたPARALLEL-HF(対象225例)では、エナラプリルと比べ本合剤の有効性は示されなかったようだ。新規の心不全治療薬としてわが国でも使用できるようになることを期待したい。

左室収縮能が低下した心不全例とダパグリフロジン

Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al: for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators.

N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

■目的

糖尿病治療薬のナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬は糖尿病病例において新規の心不全発生を抑制する。本研究では、左室収縮能が低下した心不全例を対象に、ダパグリフロジンの有効性と安全性を検討する。

■方法

18歳以上の心不全例(左室駆出分画 $\leq$ 40%、NYHA心機能分類クラスII～IV)をダパグリフロジン10mg1日1回投与群とプラセボ群に無作為に割り付けた(DAPA-HF試験)。心不全に対しては標準的な薬物治療、非薬物治療(心臓再同期治療、植え込み型除細動器)を行い、糖尿病病例ではインスリンを含む標準的な薬物治療を行った。

■対象

4,744例(平均66.3歳、女性23.4%、糖尿病既往41.8%[ほかに新規診断3.3%]、虚血性心疾患56.4%、心房細動38.3%)の内訳はダパグリフロジン群2,373例、プラセボ群2,371例。

■主要転帰

心不全増悪と心血管死の複合。ITT解析。

■結果

18.2ヵ月(中央値)の追跡で、主要転帰はダパグリフロジン群(16.3%)の方がプラセボ群(21.2%)より有意に少なかった(ハザード比0.74、95%信頼区間0.65-0.85)。心不全増悪(0.70、0.59-0.93)、心血管死(0.82、0.69-0.98)それぞれについても同様の結果であった。糖尿病の有無はダパグリフロジンの効果に影響しなかつ

た(有り例では主要転帰のハザード比0.75[0.63-0.90]、無し例では0.73[0.60-0.88])。有害事象(脱水、腎機能障害、低血糖)の発現は両治療群で差がなかった。

■結論

左室収縮不全による心不全例では、プラセボに比べダパグリフロジンは糖尿病の有無にかかわらず心不全増悪、心血管死を抑制した。

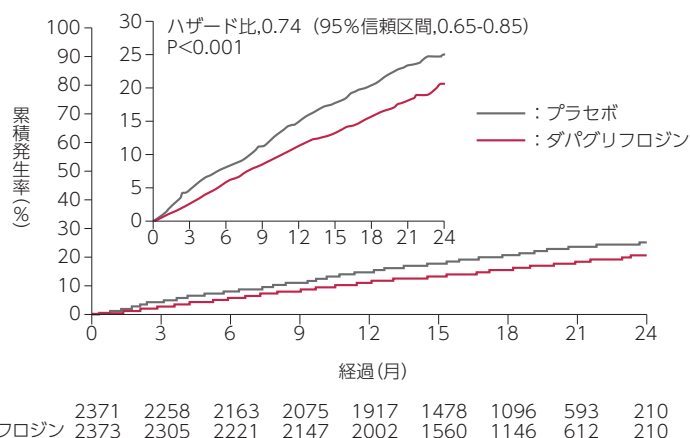


図 主要転帰の累積発生率

糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬は利尿作用があり糖尿病病例の心不全新規発症を抑制することがこれまでの大規模臨床試験で示されてきた。その作用機序として利尿作用とその結果としての血行動態への作用の他、心筋代謝や線維化、アディポカイン、血管機能を介するものが提唱されている。本研究では、ダパグリフロジンの有効性の作用機序は明らかにされないが、収縮機能の低下した心不全例において、しかも2型糖尿病の有無にかかわらず投与開始直後から心不全増悪・心血管死を抑制することが示された意義は大きい。今後心不全患者が爆発的に増大することが懸念されるが、新たな心不全治療手段の可能性が示されたことは喜ばしい。

新型コロナウイルス感染症の拡大と オンライン診療の緩和

新型コロナウイルス流行で「初診」でのオンライン診療を時限的解禁

新型コロナウイルス感染症が世界中で猛威を振っている。日本でも4月7日に緊急事態宣言を発令。学校の休校、不要不急の外出自粛などにより、幸運にもパンデミックを回避できたとはいえ、宣言解除後に再び感染者数が増加傾向を示しており、蔓延防止と経済活動の両立という、対策の難しさを露呈した。

コロナ禍は、医療機関経営にも大ダメージを与えた。病院は、不急の手術を延期し、新型コロナウイルスに感染した患者の受け入れにシフトし、診療所は、風邪や生活習慣病を抱える、比較的軽症な患者の受診抑制で、それぞれの深刻な影響を受けた。新型コロナウイルス感染防止の観点から、厚生労働省はこれまで、生活習慣病を抱える再診の患者に限定していたオンライン診療（保険診療）を、「初診患者」にまで広げるなど、時限措置に踏み切った。

オンライン診療は2018年度診療報酬改定から 症状安定した再診患者に限定

そもそも厚生労働省は2018年度の診療報酬改定で、比較的症状の安定した生活習慣病の「再診患者」に対し、情報通信機器を用いて診療した場合、「オンライン診療料」（2020年度71点）の算定を認めた。2020年度改定では、オンライン診療料の対象患者を、①生活習慣病に加え、慢性頭痛も容認②初診から6ヵ月超を3ヵ月超に短縮一するよう、手直しを加えていた。

ただ、上述した想定外のコロナ禍で、感染を恐れる軽症患者が外来受診を控えたため、実質的にオンライン診療の拡大に、政策の舵を切る。まず、受診中の患者が抱える慢性疾患から、発症が容易に予想される症状を発症した場合に、「電話等再診料」（73点）の算定を認めた。その際、患者に新たに渡す慢性疾患治療薬に対する「処方料」

（42点）と「処方箋料」（68点）の算定も許可した。

さらに、「再診患者という縛り」も取り払い、医師が電話などの情報通信機器で診療が可能と判断すれば、「初診患者」でもオンライン診療を認めることにした。「電話等を用いた初診料」（214点）を新設し、コロナ禍の時限的措置として算定できるようにしたが、あくまで対面での初診料（288点）よりも低い点数設定とし、対面診療と別枠であることを意識させる配点とした。

日本プライマリ・ケア連合学会は5月20日、「プライマリ・ケアにおけるオンライン診療ガイド」をまとめ、オンライン診療を、「入院」「外来」「在宅」に次ぐ、「第四の診療形態」として育てる必要があるとの立場を示した。

そのうえで、従来のビデオ通話などを使った非対面の診療を「平時のオンライン診療」、コロナ禍での感染拡大防止のために緩和された「時限措置のオンライン診療」を整理。基礎疾患の診療情報がない場合に、処方制限となる抗悪性腫瘍剤・免疫抑制剤といったハイリスク薬や、麻薬・向精神病薬などを整理した。さらに、オンライン診療（特に初診時の時限措置のオンライン診療）に適さない症状もリスト化し、必要に応じて対面診療と組み合わせる必要性に触れた。

オンライン診療は、医療従事者の働き方改革や高齢化の進展で、期待感が高まっていた中、コロナ禍という想定外の事態で、時限的ではあるものの加速度的に普及した。厚生労働省は、コロナ終息後、その利便性と安全性をしっかりと検証し、初診患者の取り扱い、対面診療との適切な組み合わせなどを模索し、「第四の診療形態」として定着させることができるよう、議論を深めるべきだ。

【関連ホームページ】

● https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/rinsyo/index_00010.html

表 「時限措置のオンライン診療」と「平時のオンライン診療」の違い

規制緩和要件	時限措置のオンライン診療	平時のオンライン診療・電話再診
通信機器	ビデオ通話・電話いずれも可	オンライン診療：ビデオ通話のみ 電話診療：電話のみ
研修の受講	必須ではない	必要
事前の届出	不要	必要
初診からオンライン診療	○ 可能	× 認められない
3ヶ月以上の通院歴	不要	必要
計画書・同意取得	不要	必要
患者の条件	なし（責任をもって診断・処方できると判断できれば）	あり（生活習慣病患者など）
処方日数	対面診療と同様（最大 90 日）ただし過去の診療情報など情報がない場合 7 日まで	制限なし（原則 30 日）
医療機関情報提供	必要	不要

（出典）「プライマリ・ケアにおけるオンライン診療ガイド」（日本プライマリ・ケア連合学会）を編集部で一部改変。