慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	慢性腎臓病に対する新規治療戦略の開発研究
Sub Title	Development of vaccine against chronic kidney disease
Author	畔上, 達彦(Azegami, Tatsuhiko)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究の目的は、アンメット・メディカル・ニーズの高い慢性腎臓病（CKD）を予防・治療するために、結合組織成長因子（CTGF）を標的とした治療ワクチンの開発を試み、CKDに対して新たな治療戦略を提供することである。 CTGFのアミノ酸配列の中から、ワクチン抗原に適した短鎖ペプチド配列を同定し、ワクチン抗原を作成した。最適な免疫プロトコールを検討した後、アデニン誘発型慢性腎不全マウスおよび腎間質線維化モデル（片側尿管結紮）マウスを用いて、CKDに対する抗CTGFワクチンの治療効果を多角的に検討した。検討の結果、抗CTGFワクチンによる腎線維化抑制効果が確認された。 The aim of this study was to develop a therapeutic vaccine targeting connective tissue growth factor (CTGF) to prevent and treat chronic kidney disease (CKD) with high unmet medical needs, thereby providing a novel treatment strategy for CKD. Short peptide sequences suitable for vaccine antigens were identified from the amino acid sequence of CTGF, and a vaccine antigen was created. After evaluating the optimal immunization protocol, the therapeutic effect of the anti-CTGF vaccine on CKD was comprehensively examined using adenine-induced CKD model mice and renal interstitial fibrosis model mice (unilateral ureteral obstruction). These experiments revealed the inhibitory effect of the anti-CTGF vaccine on renal fibrosis.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2021～2023 課題番号：21K08263 研究分野：腎臓内科学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21K08263seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　 ５ 月 ２３ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：２１Ｋ０８２６３

研究課題名（和文）慢性腎臓病に対する新規治療戦略の開発研究

研究課題名（英文）Development of vaccine against chronic kidney disease

研究代表者
畔上　達彦（Azegami, Tatsuhiko）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：６０５７３３７６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、アンメット・メディカル・ニーズの高い慢性腎臓病（CKD）を予防・治療するために、結合組織成長因子（CTGF）を標的とした治療ワクチンの開発を試み、CKDに対して新たな治療戦略を提供することである。
CTGF のアミノ酸配列の中から、ワクチン抗原に適した短鎖ペプチド配列を同定し、ワクチン抗原を作成した。最適な免疫プロトコールを検討した後、アデニン誘発型慢性腎不全マウスおよび腎間質線維化モデル（片側尿管結紮）マウスを用いて、CKDに対する抗CTGFワクチンの治療効果を多角的に検討した。
検討の結果、抗CTGFワクチンによる腎線維化抑制効果が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究では、CTGFの作用を抑制することで、マウスの腎線維化の進行を遅らせることが、2つの疾患モデルにて明確に示され、今後の創薬の進展につながる可能性がある。また、慢性疾患に対する治療モダリティとして、「ワクチン」を利用したことは、少ない投薬回数で長期間にわたる治療効果の持続が期待されるため、服薬アドヒアランスや医療費抑制の観点からも望ましい。このような新規の取り組みは、これまで治療選択肢の少なかった慢性腎臓病領域において、新たに一石を投じるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to develop a therapeutic vaccine targeting connective tissue growth factor (CTGF) to prevent and treat chronic kidney disease (CKD) with high unmet medical needs, thereby providing a novel treatment strategy for CKD. Short peptide sequences suitable for vaccine antigens were identified from the amino acid sequence of CTGF, and a vaccine antigen was created. After evaluating the optimal immunization protocol, the therapeutic effect of the anti-CTGF vaccine on CKD was comprehensively examined using adenine-induced CKD model mice and renal interstitial fibrosis model mice (unilateral ureteral obstruction). These experiments revealed the inhibitory effect of the anti-CTGF vaccine on renal fibrosis.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病　ワクチン

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

慢性腎臓病（CKD）は、慢性に経過する腎疾患や腎臓の障害を包括的にとらえた疾患概念であり、世界で男性の 10.4%，女性の 11.8%（計 8 億 5 千万人）が CKD を有し、そのうち CKD が進行し末期腎不全により腎代替療法を必要とする患者は 530～1050 万人と推定される。末期腎不全で要する腎代替療法は、個々の患者の quality of life（QOL）を低下させるだけでなく、膨大な医療費による医療財政負担につながる。また、CKD を有すると、心血管疾患の発症や死亡のリスクが高まり、健康寿命を損なう原因となる。

一方で、現在、CKD の予防・治療は、血圧の管理や食事療法が主体であり、CKD に対して特異的に作用するような治療薬は乏しく、アンメット・メディカル・ニーズが高い領域である。CKD は包括的な疾患概念であり、その原因は多岐にわたる。一方、CKD が進行すると、その後は共通の機序（final common pathway）を介して、不可逆的に末期腎不全に進展する。したがって、幅広く CKD の進展を予防・治療するためには、final common pathway である腎間質線維化を抑制することが効果的な治療戦略となる。

間質線維化においては、虚血・低酸素，炎症による腎構成細胞の障害が契機となり、さらに transforming growth factor（TGF）-β1，connective tissue growth factor（CTGF）等のメディエーターが線維化を促進する。近年、TGF-β1 を標的とした治療薬の開発が試みられているが、TGF-β1 は線維化促進作用の他に、腫瘍抑制作用や免疫制御作用を有するため、阻害薬による腫瘍促進や自己免疫疾患の発症が懸念される。一方で、CTGF は、明らかな腫瘍抑制作用や免疫制御作用を有しておらず、治療標的としてより安全であると考えられる。最近、抗 CTGF モノクローナル抗体として開発中である pamrevlumab が、特発性肺線維症の進展抑制に有効であるとの臨床試験結果が発表されたが、これらの臨床試験ではヒトへの投与において安全性を懸念する報告は認めなかった。

CKD は、早期には自覚症状に乏しく、慢性の経過で発症・進展するため、長期間におよぶ予防・治療においては、服薬アドヒアランスが低下する懸念があり、服薬アドヒアランスの向上が期待できる治療法の開発が望ましい。申請者は、これまでに、Non Communicable Diseases に対する治療ワクチン開発に取り組み、少ない投薬回数で長期にわたる治療効果を発揮することに成功した（Azegami T et al. Hypertens Res. 2012、Azegami T et al. Mucosal Immunol. 2017、Azegami T et al. J Hypertens. 2018）。したがって、CKD においても、標的に対して有効な抗体産生を誘導することができれば、長期にわたる治療効果の継続が期待されるため、服薬アドヒアランスの向上につながる。

２．研究の目的

CTGF を標的としたワクチンを作成し、疾患モデル動物を用いて CKD 進展の抑制に有効であるかを検証する。

３．研究の方法

本研究は、主に以下の 5 つの要素から構成される。

1） ワクチン抗原の作成

CTGF のアミノ酸配列から抗原に適したペプチド配列を予測し、ワクチン抗原を作成する。

2） 免疫プロトコールの検討

作成したワクチン抗原をマウスに免疫し、抗原特異的な血清 IgG 抗体価を測定する。抗体価の測定方法（ELISA）を確立するとともに、免疫方法の最適条件を検討する。

3） 慢性腎不全モデルに対する効果の検討

アデニン誘発型慢性腎不全マウスを用いて、抗 CTGF ワクチンの腎保護効果を、血液（血清クレアチニン），尿（アルブミン排泄量），組織学的所見（腎間質線維化）を基に評価・検討する。

4） 腎間質線維化モデルに対する効果の検討

片側尿管結紮（UUO）マウスを用いて、抗 CTGF ワクチンの間質線維化抑制効果を検討する。

5） 抗 CTGF ワクチンの作用機序の検討

抗 CTGF ワクチンで免疫したマウスから、血清 IgG 抗体を精製し、抗原特異性や CTGF に対する機能を in vitro にて検討する。

４．研究成果

ワクチン抗原を作成し、2 週間隔で 3 回、フロイントアジュバントとともにマウスに皮下注射免疫を施すことで、抗原に対する高い IgG 抗体価が得られた。

アデニン誘発型慢性腎不全モデルにおいて、腎機能障害の進展が抑制され、さらに、UUO モデルにおいては、腎間質線維化が抑えられた。

ワクチンにより誘導された IgG 抗体が、CTGF の作用を抑制することが、in vitro 検討にて示された。

上記の研究成果は、学会（日本腎臓学会学術総会 2021 年, 国際高血圧学会 2022 年）や論文（Nakayama T, Azegami T et al. Sci Rep. 2022;12(1):10933.）にて発表し、国内外で注目を集めた。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Nakayama T, Azegami T, Hayashi K, Hishikawa A, Yoshimoto N, Nakamichi R, Sugita E, Itoh H	４．巻 12
２．論文標題 Vaccination against connective tissue growth factor attenuates the development of renal fibrosis.	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Scientific Reports	６．最初と最後の頁 10933
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-15118-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 Nakayama T, Azegami T, Hayashi K, Hishikawa A, Yoshimoto N, Nakamichi R, Sugita E, Itoh H
２．発表標題 Development of vaccine against connective tissue growth factor to prevent the progression of renal fibrosis
３．学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension（国際学会）
４．発表年 2022年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関