

シンポジウム7：腎不全・透析・腎移植の新しい治療法

腎移植後グラフト保護に向けた創薬への挑戦と問題点

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学分野

今村 亮一*

抄録：

移植後腎機能障害の主因の一つである腎尿細管間質の線維化や尿細管萎縮に対する有効な治療は確立されていない。我々は持続的に体内で水素を産生するシリコン微細粒子（Si）を開発し、同薬剤が酸化ストレス抑制、炎症・補体経路制御を介した腎保護作用を有するか検討した。ラット腎移植モデルにおいてグラフトの線維化および慢性拒絶反応の両方を抑制していることが示され、グラフト保護薬としての創薬につながる可能性が示唆された。

(西日泌尿. 88 : 309-310, 2026)

キーワード：腎移植, シリコン微細粒子, 慢性拒絶反応, 線維化, 酸化ストレス

慢性腎臓病はわが国で約2,000万人が罹患する国民病であり、末期腎不全に至った場合の生命予後は依然として不良である。腎代替療法として透析療法および腎移植が挙げられるが、透析患者の5年生存率は87.2%であるのに対し、生体腎移植患者では98.0%と報告されており、腎移植は最良の腎代替療法であるといえる。ただし腎移植後の短期成績は著明に改善したが、長期生存率はいまだ十分とは言えず、その最大の問題は慢性拒絶反応を含めた移植腎機能障害、特に interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA) である。

IF/TA の発症には、虚血再灌流障害、免疫学的因子など多因子が関与するが、その原因として酸化ストレスと慢性炎症が存在する。Ohsawa ら¹⁾は水素分子がヒドロキシラジカルを選択的に消去し、抗酸化作用を示すことを報告した。その後も水素分子が酸化ストレスを抑制し各臓器を保護する可能性を示唆する論文が複数発表された。

近年、ナノレベルに粉碎されたSiがアルカリ環境下で持続的に水素を産生することが明らかとなり、Si/gあたり24時間で1,500 mlの水素を産生することが報告された。我々はSiを内服し、腸管内で腸液と反応させて体内で水素を産生させることで、酸化ストレスを抑制できるのではと考えた。

まずラット腎虚血再灌流障害モデルにSi含有飼料を摂取させたところ、血中水素濃度が上昇し、8-hy-

droxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) および Malondialdehyde (MDA) が抑制されていた。この結果から、Siは酸化ストレスを抑制し尿細管障害および腎機能低下を有意に軽減することを証明した²⁾。ラット5/6腎摘除慢性腎不全モデルでも尿細管間質の線維化を有意に軽減しており³⁾、Siが慢性腎臓病の進展抑制に寄与する可能性を示していた。

さらにラット腎移植モデルにおいてSiが①酸化ストレス抑制、②炎症性サイトカイン産生およびマクロファージ浸潤抑制、③ドナー特異的抗体産生抑制、④慢性抗体関連型拒絶反応の抑制に寄与することが示された⁴⁾。加えて、補体経路活性化を介した線維化進展を抑制する新規メカニズムも確認しえた⁵⁾。すなわち、Siは抗酸化作用のみならず、免疫応答および補体活性化経路に作用する多面的臓器保護薬となり得ることがわかった (Fig. 1)。今後は創薬に向け、反復経口投与毒性試験、

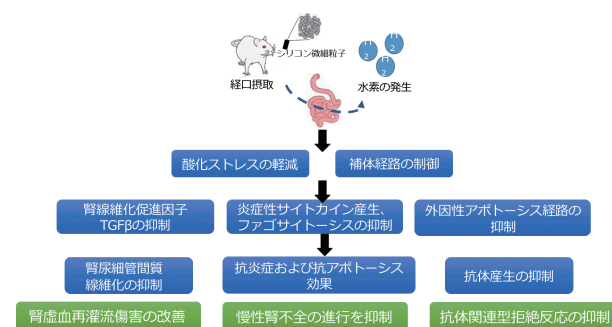


Fig. 1 Mechanisms of renoprotective effects of silicon nanoparticles

* 〒 852-8501 長崎市坂本 1-7-1

TEL 095-819-7340, FAX 095-819-7343

E-mail : ryo-imamura@nagasaki-u.ac.jp

受付日：2026年2月15日

受理日：2026年3月16日

遺伝毒性試験，安全性薬理試験などの安全性評価に加え，ナノレベル製剤であるがゆえの長期蓄積性や代謝経路の解明，既存免疫抑制薬との相互作用の検証等を進めている。

腎移植後グラフト保護は，免疫抑制強化のみでは解決できない。慢性腎臓病としての進展抑制，酸化ストレス軽減，補体制御という新たな視点が必要である。Siは水素産生を基盤とする全身的臓器保護作用を有し，移植腎を含めた腎に対する横断的治療薬となる可能性を秘めている。さらなるデータの蓄積が待たれる。

文 献

- 1) Ohsawa, I. et al.: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med.* **13**: 688–694, 2007.
- 2) Kawamura, M. et al.: Oral Administration of Si-Based Agent Attenuates Oxidative Stress and Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model: A Novel Hydrogen Administration Method. *Front Med (Lausanne)*. **7**: 95, 2020.
- 3) Kobayashi, Y. et al.: Renoprotective and neuroprotective effects of enteric hydrogen generation from Si-based agent. *Sci Rep.* **10**: 5859, 2020.
- 4) Kawamura, M. et al.: A novel Si-based antioxidant agent attenuates antibody-mediated rejection in allogeneic rat kidney transplantation. *Am J Transplant.* **25**: 943–953, 2025.
- 5) Tanaka, R. et al.: Oral administration of silicon-based agents attenuates renal fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun.* **742**: 151041, 2025.

SILICON-BASED AGENTS AS A NOVEL THERAPEUTIC STRATEGY FOR LONG-TERM GRAFT PROTECTION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

RYOICHI IMAMURA

Department of Urology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

Abstract

Interstitial fibrosis is one of the primary causes of graft loss after kidney transplantation. Oxidative stress promotes fibrosis progression, but no therapy has established. We developed silicon nanoparticles that produce hydrogen and investigated whether this agent exerts renal protective effects via suppression of the stress. In a rat kidney transplant model, it was shown to suppress graft fibrosis.

(*Nishinohon J. Urol.* **88**: 309–310, 2026)

key words: Si-based agent, oxidative stress, kidney transplantation, fibrosis, chronic rejection