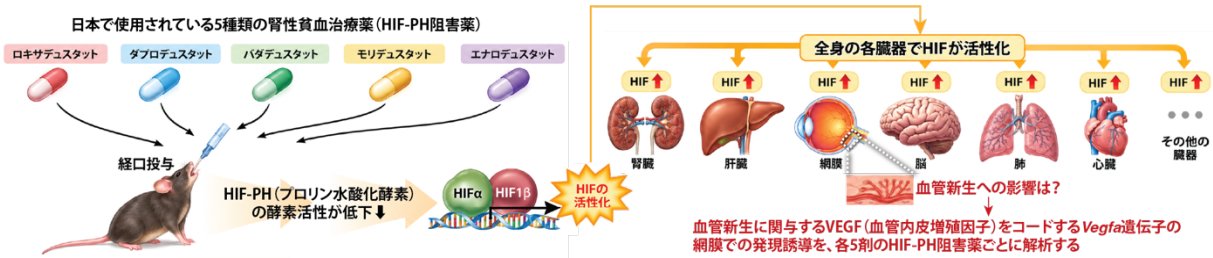
PRESS RELEASE 群馬大学 Gunma University 獨協医科大学 Dokkyo Medical University

2026年10月23日

報道関係者 各位

腎性貧血治療薬HIF-PH阻害薬と網膜血管新生との関わりを探る
― 5種類の治療薬によるVEGF遺伝子発現への影響を比較 ―

群馬大学大学院医学系研究科生化学講座の大学院生・星野順紀医師（博士課程4年・眼科医）と南嶋洋司教授、眼科学教室の秋山英雄教授、および獨協医科大学医学部生化学講座の入江和樹助教と小西昭充教授らの研究チームは、腎性貧血に対する治療薬としてわが国で使用されている5種類のHIF-PH阻害薬について、マウス網膜における血管新生関連因子VEGFをコードする*Vegfa*遺伝子の発現に及ぼす影響を比較し、5種類の薬剤でその応答が異なることを明らかにしました。



1. 本件のポイント

- 国内で使用されている5種類の腎性貧血治療薬（HIF-PH阻害薬）について、網膜の血管新生に関わる*Vegfa*遺伝子の発現に及ぼす影響を比較しました。
- HIF-PH阻害薬による網膜*Vegfa*遺伝子の発現応答は一様ではなく、薬剤によって異なることを明らかにしました。
- 本研究成果は、HIF-PH阻害薬の眼への影響を理解し、今後その安全性を評価していく上で重要な知見となります。

2. 本件の概要

私たちが生命を維持するために、酸素は欠かすことができません。そのため生体には、利用できる酸素が少なくなる「低酸素」の状態を感知し、それに適応するための巧妙な仕組みが備わっています。この「低酸素応答」の分子メカニズムを解明した3人の研究者に2019年のノーベル生理学・医学賞が授与されるなど、低酸素応答は、生命の基本原理を理解する上で重要であると同時に、さまざまな疾患の治療にもつながる研究領域として注目されています。

こうした基礎研究の成果から生まれたのが、低酸素応答の中心的な転写因子HIF（Hypoxia-Inducible Factor：低酸素誘導因子）を活性化するHIF-PH阻害薬です。慢性腎不全の患者さんでは、腎機能の低下に伴って造血ホルモンEPO（エリスロポエチン）の腎臓での産生が低下し、貧血（腎性貧血）を生じますが、HIF-PH阻害薬は、生体の低酸素応答を活性化し、腎臓や肝臓でEPOの産生を促して赤血球産生を増加させることから、2019年にわが国で腎性貧血治療薬として初めて承認され、現在、臨床現場で使用されています。

一方、HIFによって制御されるのは赤血球産生だけではありません。HIFは、血管を新たにつくる「血管新生」を促すVEGF（血管内皮増殖因子）の産生にも関与しています。腎不全の主要な原因の一つである糖尿病では、眼の網膜にも障害（糖尿病網膜症）が生じ、病状が進行するとVEGFの増加によって異常な血管新生が引き起こされ、視力低下につながることがあります。このため、腎性貧血の治療に用いられるHIF-PH阻害薬が網膜の*Vegfa*遺伝子発現にどのような影響を及ぼすのかを明らかにすることは重要です。

本研究では、同じ作用機序をもつ腎性貧血治療薬として使用されているHIF-PH阻害薬であっても、網膜における*Vegfa*遺伝子の発現応答は一様ではなく薬剤によって異なることを、マウスを用いた実験で明らかにしました。

本研究成果は、HIF-PH阻害薬の網膜への影響を理解し、眼への影響を今後評価していく上で重要な基礎的知見となります。

※なお、本研究はマウスにおいてHIF-PH阻害薬投与6時間後の*Vegfa*遺伝子発現を解析したものであり、実際の網膜血管新生や長期的な眼への影響を直接評価したものではありません。

論文のタイトル:
Effects of clinically available HIF-PH inhibitors on retinal *Vegfa* transcription

著者:
Junki Hoshino[1,2], Kazuki Irie[1,3], Akimitsu Konishi[1,3], Hideo Akiyama[2], Yoji Andrew Minamishima[1]
[1]Department of Biochemistry and [2]Department of Ophthalmology,
Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan
[3]Department of Biochemistry,
Dokkyo Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan

掲載雑誌:
Scientific Reports, 2026. DOI: 10.1038/s41598-026-73839-3

3. 参考論文

1. Hoshino J, Irie K, Konishi A, Akiyama H, Minamishima YA.
   Effects of clinically available HIF-PH inhibitors on retinal Vegfa transcription.
   Scientific Reports, 2026. doi: 10.1038/s41598-026-73839-3【今回の論文】
2. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet.
   The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019: for their discoveries of how cells sense and adapt to oxygen availability. ***NobelPrize.org, 2019***
   https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary/
3. Haase VH.
   Hypoxia-*inducible factor–prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease.*
   Kidney International Supplements, 2021. doi: 10.1016/j.kisu.2020.12.002

4. 用語解説

1. Hypoxia: 低酸素。利用できる酸素が限られた状況を指す。hypo-(少ない) + oxygen (酸素)が語源。
2. HIF (hypoxia-inducible factor): 低酸素環境で必要な遺伝子の発現を誘導する転写因子。
3. HIF-PH: アミノ酸プロリンを水酸化する酵素。HIFの転写活性を抑制する。
4. HIF-PH阻害薬: HIF-PHの酵素活性を阻害し、転写因子HIFを活性化させる薬剤。
5. EPO: Erythropoietin (エリスロポエチン)。赤血球産生を刺激する造血ホルモン。
6. VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)。VEGFにはVEGF-A、VEGF-Bがあり、そのうちVEGF-Aが血管新生を促進する分泌タンパク質である。VEGF-Aをコードする遺伝子（ヒトでは*VEGFA*、マウスでは*Vegfa*）は、HIFによって転写が促進される。

5. 関連リンク

群馬大学大学院医学系研究科　生化学講座
https://biochemistry.med.gunma-u.ac.jp/

獨協医科大学医学部　生化学講座
https://www.konishilab.org

【研究に関するお問合せ先】

群馬大学大学院医学系研究科　生化学講座　教授　南嶋 洋司（みなみしま ようじ）

獨協医科大学医学部　生化学講座　教授　小西 昭充（こにし あきみつ）

【広報に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課企画・広報係

TEL: 027-220-7895　　FAX: 027-220-7720

E-MAIL: m-koho@ml.gunma-u.ac.jp

獨協医科大学企画広報課

TEL：0282-87-2107

E-mail：kikaku@dokkyomed.ac.jp