PRESS RELEASE

国立大学法人
徳島大学

令和 7 年 5 月 23 日

新規免疫抑制剤ボクロスポリンの副作用の要因を世界で初めて解明

—副作用の阻止物質も見出し、ループス腎炎治療に光—

＜ポイント＞

・ボクロスポリン（注 1）の過剰用量時の副作用である急性腎障害の機序を解明した

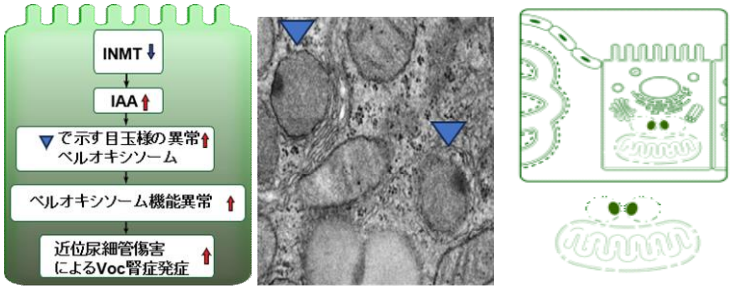
・そのメカニズムの主体は異常構造ペルオキシソームであった

・副作用の阻害物質も見出し、副作用の先制的阻止の道を拓いた

＜報道概要＞

徳島大学大学院医歯薬学研究部腎臓内科学分野の長谷川一宏准教授、脇野修教授らは、新規免疫抑制剤のボクロスポリン（英語名 Voclosporin、商品名 ルプキネス）の副作用のうち、急性腎障害時に、腎臓に**目玉様異常構造ペルオキシソーム**が出現することをマウスモデルのみならず、ヒト腎生検検体にて発見しました。また、この異常なペルオキシソーム出現の原因毒性インドール物質（注 2）も既に同定し（図 1）、その要因を解明しました。さらに、この毒物除去体も発見し、目玉様異常ペルオキシソームの除去にも成功しました（図 2）。

今後、この毒物除去体の活性化剤を開発し、ボクロスポリンの副作用克服の道を開き、ループス腎炎（注 3）などの幅広い免疫抑制治療に強い明光が注がれる展望を開いたこの研究成果は 2025 年 5 月 21 日（日本時間）、米国腎臓学会雑誌、『Journal of the American Society of Nephrology (JASN)』に掲載されました。



ボクロスポリンの腎副作用の原因を発見：最右は模式図

【図 1】目玉様異常構造ペルオキシソーム：ボクロスポリン急性腎障害の要因

【図 2】目玉様異常ペルオキシソームの除去物質も発見し、副作用を阻止

770-8501
徳島市新蔵町二丁目 24 番地
電話番号 088-656-7021
https://www.tokushima-u.ac.jp /

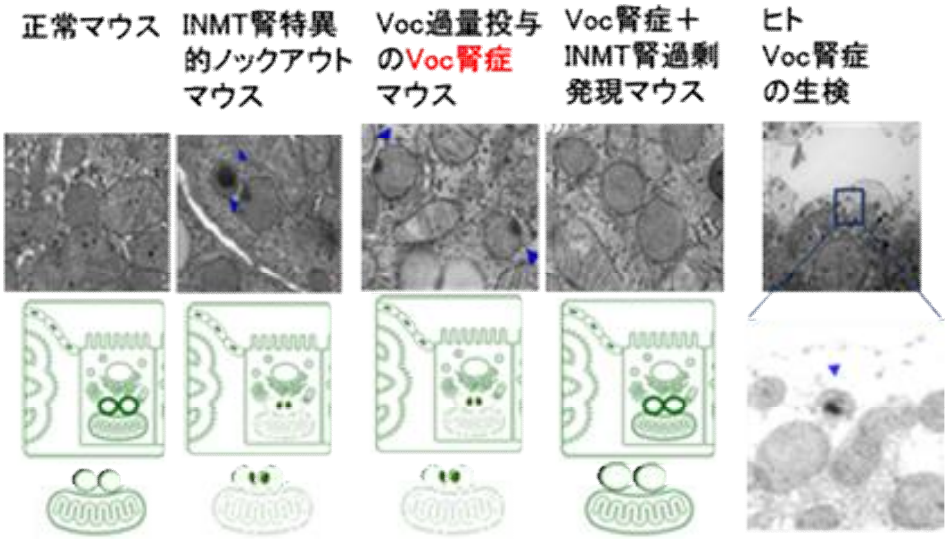
＜背景＞

臓器移植における拒絶反応、SLE ループス腎炎を含めた発表者が専門とする糸球体腎炎、慢性関節リウマチや炎症性腸疾患などの多数の膠原病・自己免疫疾患の免疫抑制薬として汎用されているカルシニューリン阻害剤（Calcinurin Inhibitor; CNI）には、既存の Cyclosporin A(CyA)やタクロリムス（Tac）が存在します。昨年新たな CNI として Voclosporin(Voc)が欧米に続き日本でもループス腎炎治療薬として承認され、処方が可能となりました。

CNI には副作用として CNI 腎症が生じます。発表者は、早速 Voc について急性腎障害（以下、Voc 腎症と呼称）の原因を究明するため研究を開始し、Voc 腎症モデルの開発に世界に先駆けて成功させました。この解析成果は米国腎臓病学会雑誌 JASN(Journal of American Society of Nephrology; impact factor 13.6)に、採択され（Hasegawa K, et al. JASN 2025）ました。JASN 誌は、腎専門誌としてトップジャーナルの一つです。今回、この新規発見事実をここに公表し、今後のループス腎炎の治療に強い光が指す展望について情報を公開します。

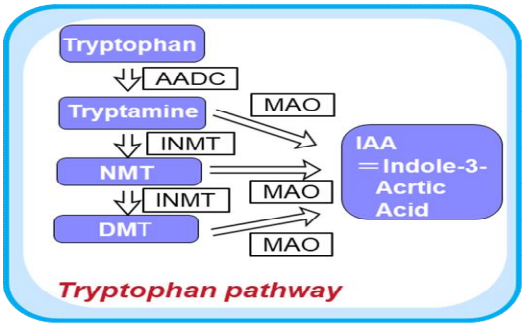
＜成果＞

今回新規に、Voc 腎症に対する特異的抑止治療を見出し、新世代 CNI として幅広く治療用途が期待されているボクロスポリンの副作用への先制阻止薬剤を開発する道を開きました。まず、世界に先駆けて Voc 腎症モデルを構築しました（図 3 左から 3 番目、Hasegawa K, et al. JASN in publish, 2025)。このモデル自体が今後、長谷川らが解析した急性腎障害以外の Voc 副作用の解析ツールとして幅広く使用される有望性が高いと考えます。



【図 3】今回の研究成果の概要を示す図

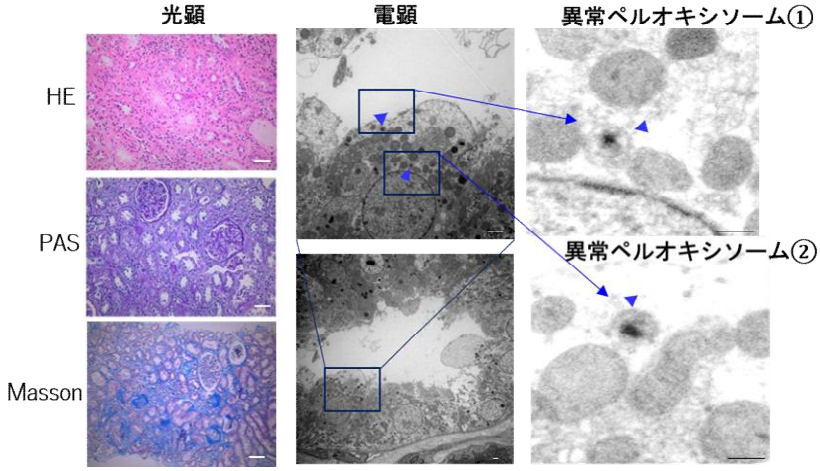
続いて、Voc 腎症で、腎 bulk RNA sequence（注 4）を施行したところ、尿毒素の一種のインドール物質である IAA（Indole-3 Acetic Acid）（注 5）が上昇し、分解酵素である **INMT**（indolethylamine N-methyltransferase）（注 6）が優意に低下することを解明しました（図 3, 4）。



【図４】ボクロスポリン急性腎障害は毒性インドール IAA が上昇し、その分解酵素 INMT が低下する事を解明した
－INMT 活性化剤の開発が副作用克服への道を切り拓く可能性が高い－

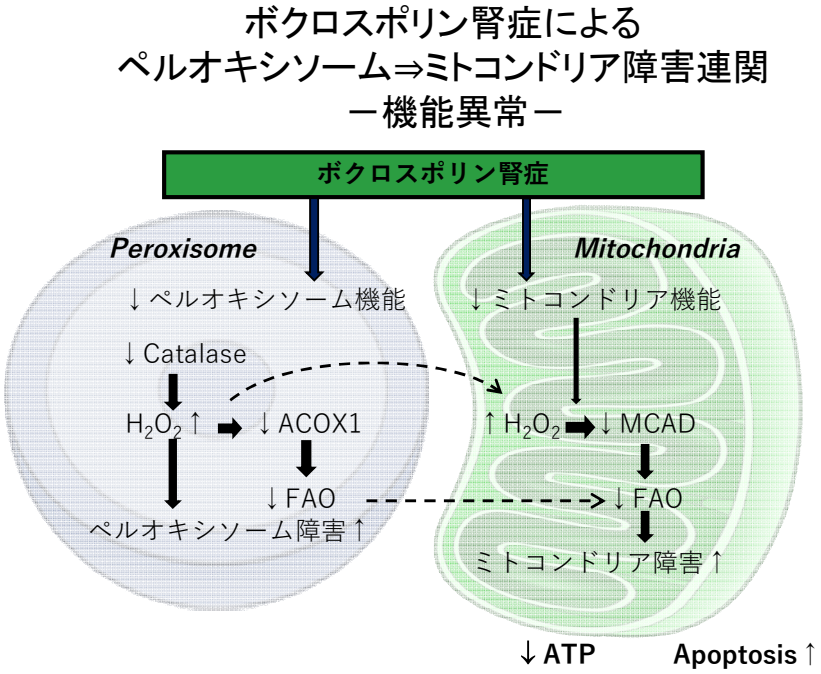
INMT（図 4 に示すように INMT は**トリプトファン代謝**（注 7）に関わる酵素の一つで、INMT が低下すると、尿毒素 IAA が増える）の低下を Voc 腎症の早期診断マーカーとして確立し、INMT を活性化させる物質や薬剤等の開発で、Voc 腎症世界初の治療開発を実現できる可能性を見出しました。

さらに、INMT が低下（IAA が上昇）する Voc 腎症マウス・INMT ノックアウトマウス（注 8）・ヒト Voc 腎症いずれも、電子顕微鏡による観察で内部が黒色に見える目玉様異常ペルオキシソームを検出しました（図 3, 5）。正常マウス/ヒトには認めないこの目玉様ペルオキシソームの形態異常が、機能異常も併発し、言わば、毒性ペルオキシソームとして Voc 腎症の病原性の本体をなすことを証明しました。



【図５】ヒト CNI 腎症、特に急性腎障害で、目玉様異常ペルオキシソームを世界で初めて検出し、その毒性を捉えた
－INMT 活性化剤の開発でボクロスポリン大量投与も可能になる新規治療への展望も開いた－

なぜ、このような目玉様異常ペルオキシソームの出現が、重大な腎障害を来たすのでしょうか？今回の研究では、異常なペルオキシソームが出現すると、ペルオキシソームの機能が低下し、ミトコンドリアにも異常が波及し、ミトコンドリアの機能も低下することにより、細胞内呼吸、つまり ATP 産生という細胞内のエネルギー産生が極度に低下し、腎臓で一気に進行することが、ボクロスポリン腎症の正体であることも見出しました。ボクロスポリン腎症はペルオキシソーム障害⇒ミトコンドリア障害というドミノ式の細胞内の内部障害が進行する実像を明らかにしました（図 6）



【図 6】目玉様異常ペルオキシソームの出現が、一気にペルオキシソーム障害とミトコンドリア障害を進める

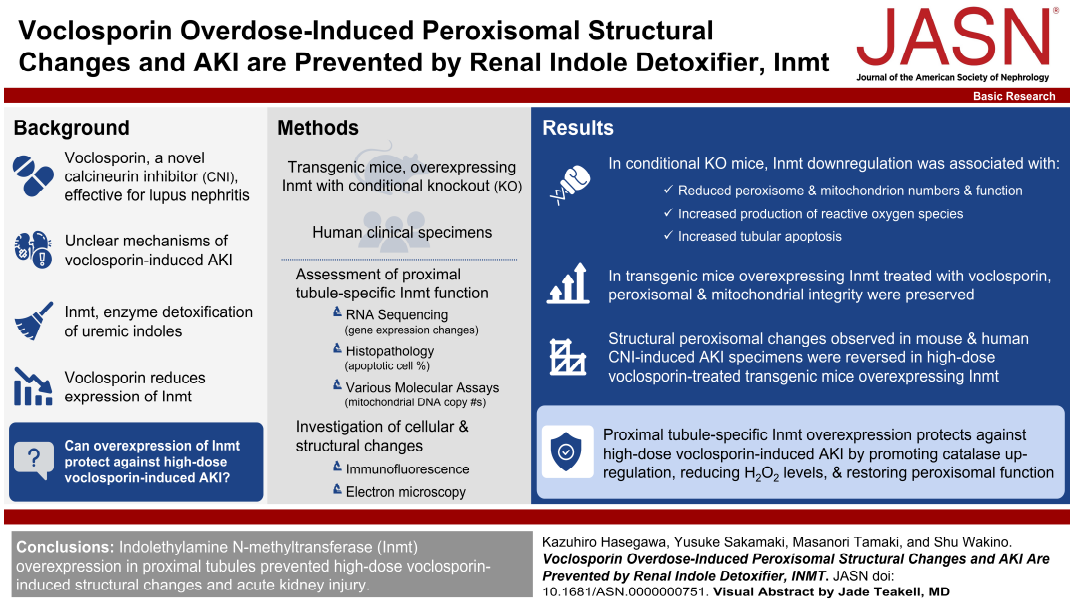
本研究を進めることにより、**「超早期」の介入**によるヒトへの新たな治療法の開発が期待されます。具体的には、Voc 腎症を来したマウスに、尿細管のみに INMT を過剰発現させただけで、驚くべきことに、毒性ペルオキシソームの消失及び腎機能低下及び蛋白尿の低下効果を認め、その機序として毒性インドール IAA の除去効果が重要であることを見出しました。

すなわち、**INMT 活性化をもたらす薬剤などの開発**が、ボクロスポリン腎障害を長期的に抑え得ることを可能にする画期的な治療手段への手がかりを見出しました。

ボクロスポリンは、現在日本国内でループス腎炎について使用が開始されている新規免疫抑制剤です。今後、同様の CNI が、幅広く腎疾患、臓器移植、膠

原病及びクローン病などの自己免疫疾患に既に使用されていることを考えると、速やかにボクロスポリンもこれらの疾患に使用が開始される可能性があります。今回の発見により、ボクロスポリン副作用の発症や進行を抑えれば、慢性腎臓病や透析患者の発症抑止にも大きな成果が得られる可能性があります。したがって、透析患者増大抑止のみならず、腎疾患進行及び自己免疫疾患の**抑止につながる可能性を持つ基礎研究結果**です（図 7）。

研究成果は、腎臓研究のトップジャーナルである米国腎臓学会誌に発表されました。



【図 7】INMT 高発現は、目玉様異常毒性ペルオキシソームを除去し、ボクロスポリン腎症の抑止をもたらす可能性

＜論文＞

英文タイトル：Voclosporin Overdose-Induced Peroxisomal Structural Changes and AKI Are Prevented by Renal Indole Detoxifier, INMT.

タイトル和訳：ボクロスポリンによる急性腎障害は腎インドール上昇に伴う毒性ペルオキシソーム出現により惹起され、解毒体 INMT が抑止した

著者名：長谷川一宏、坂巻裕介、田蒔昌憲、脇野修

掲載誌：Journal of the American Society of Nephrology（JASN）

【用語解説】

(注 1)

ボクロスポリン：臓器移植における拒絶反応、SLE ループス腎炎含めた発表者が専門とする糸球体腎炎、慢性関節リウマチや炎症性腸疾患などの多数の膠原病・自己免疫疾患の免疫抑制薬として汎用されているカルシニューリン阻害剤（Calcinurin Inhibitor; CNI）には、既存の Cyclosporin A(CyA)やタクロリムス（Tac）が存在する。昨年新たな CNI としてボクロスポリン(Voc)が欧米に続き日本でもループス腎炎治療薬として承認され、処方が可能となった。CNI には副作用として CNI 腎症が生じる。

(注 2)

インドール物質：腎不全になると体内に蓄積する毒素の一つである。腎不全の治療として、インドールを対外に排泄させる手段、インドールを体内にて分解させること等で、毒素の蓄積を抑え込む方法の開発が期待されている。

(注 3)

ループス腎炎：自己免疫性疾患の一つである全身性エリテマトーデス(SLE)に合併して生じる腎臓病のこと。過剰な免疫応答で生じるとされ、各種の免疫抑制剤による治療が必要となる場合が多いが、特に免疫抑制剤の一つであるステロイドについては副作用が多岐にわたるため、ステロイド以外の免疫抑制剤の併用などで、ステロイドを減量もしくは中止することを試みることが多い。

(注 4)

Bulk RNA sequence: 主に組織（一般には tissue であるが、RNA シーケンスの材料として用いる組織を bulk と総称することが通例）から抽出した RNA をシーケンス（塩基配列を読み解く）し、その遺伝子発現プロファイルを網羅的に解析する手法。

(注 5)

IAA：インドールの代謝物の一つであり、IAA の過剰な上昇は心肥大などの臓器障害をもたらすことが知られている。

(注 6)

INMT: インドール代謝の重要な酵素の一つであり、INMT の活性が低下すると、IAA が上昇し、逆に INMT の活性が増加すると、IAA が低下する。

(注 7)

トリプトファン代謝：トリプトファンは必須アミノ酸の 1 つで、食品から摂取されると体内で数多くの代謝物が産生され、様々な生理活性を示すが、その代謝調節が異常を来たすと、代謝産物の産生バランスが崩れて、例えば脳でトリプトファン代謝が崩れるとうつ病の要因となるなど、様々な病気の発症にも関わること

が知られている。

(注 8)
ノックアウトマウス：解析対象とする遺伝子などを持たないよう産生された実験モデルであり、その遺伝子が欠損（ノックアウト）することにより、遺伝子からつくられる蛋白も欠損する。蛋白が欠損することにより、病気や臓器障害が起こると、結果的にはその蛋白、さらには遺伝子が病気の要因となることが分かる。

お問い合わせ先
＜研究内容に関すること＞
大学院医歯薬学研究部 腎臓内科学分野
准教授　長谷川 一宏
Tel: 088-633-7184
Fax: 088-633-9245
E-mail:kazuhiro@tokushima-u.ac.jp

＜報道に関すること＞
蔵本事務部医学部総務課総務係
Tel: 088-633-9116
E-mail: isysoumu1k@tokushima-u.ac.jp