

腎毒性NAMsの社会実装に向けた病理学の役割



国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター 病理部

松下 幸平

利益相反および免責事項

本発表に関連して開示すべき利益相反はありません。

本発表に含まれる見解および解釈は発表者個人のものであり、
国立医薬品食品衛生研究所および厚生労働省の見解、方針または立場を
代表するものではありません。

発表内容

- 従来の腎毒性評価とin vitro腎毒性評価系の開発
- 腎毒性NAMs開発における病理学の役割
 - ✓ OECDテストガイドライン開発
 - ✓ in vitro – in vivoの橋渡し研究

腎毒性とその評価法について

✓ 腎毒性の分類

腎前性

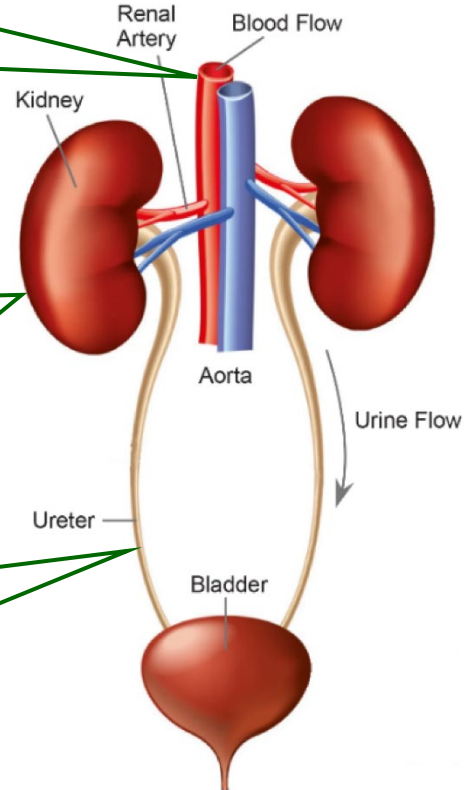
血流量の低下
(血管拡張作用など)

腎性

細胞毒性・免疫介在性

腎後性

尿路閉塞
(結晶・結石など)



Adapted from J Clin Med. 2020; 9: 1104.

✓ 腎毒性の評価方法

➤ 一般毒性試験（尿検査、血液生化学的検査、**病理検査**）

ガイドライン化された
唯一の方法

✓ 動物実験と第一相試験の成績（毒性）の比較

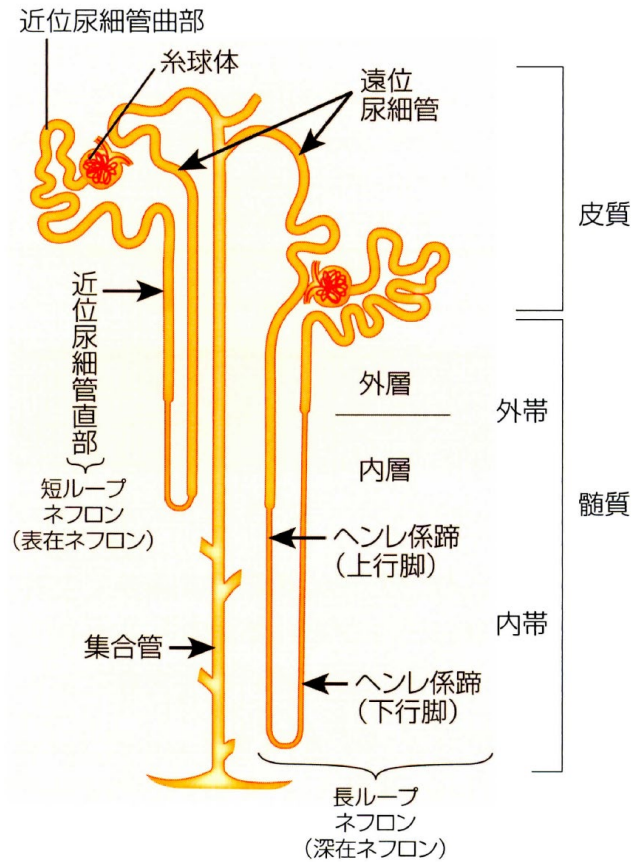
	腎臓	神経系	心血管系	肝臓	眼科	肺
げっ歯類	43/88	74/84	3/94	65/69	0/98	17/89
イヌ	50/91	69/82	87/62	50/73	0/100	0/99

感度 (%) / 特異度 (%)

Adapted from Toxicol Appl Pharm. 2017; 334: 100-109.

腎臓の構造

✓ ネフロン



新毒性病理組織学

● 皮質

腎小体（糸球体・ボーマン嚢）、**近位尿細管曲部**、遠位尿細管曲部・直部、集合管

● 髄質外帯外層

近位尿細管直部、遠位尿細管直部（ヘンレの太い上行脚）、集合管

● 髄質外帯内層

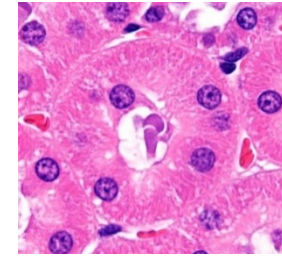
ヘンレの細脚、遠位尿細管直部（ヘンレの太い上行脚）、集合管

● 髄質内帯

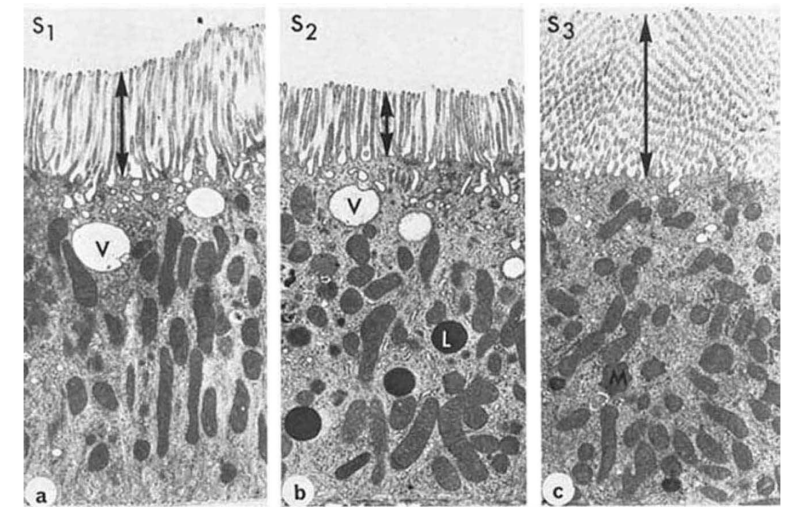
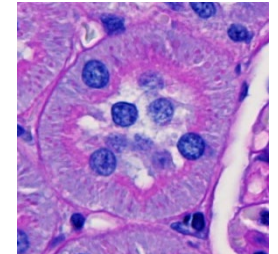
ヘンレの細脚、集合管

✓ 近位尿細管

HE染色



PAS染色



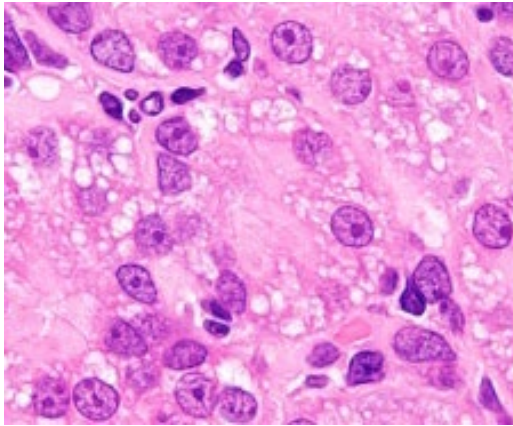
曲部 → 直部

Adapted from Kidney Int. 1978; 14(1): 31-49.

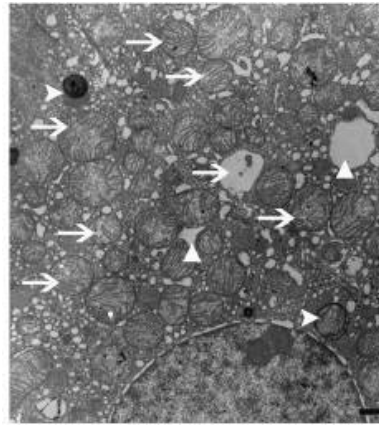
- ✓ 約20種類の多様な細胞から構成される
- ✓ 毒性の主な標的は近位尿細管上皮細胞

毒性所見の例：空胞化

✓ 小胞体ストレス

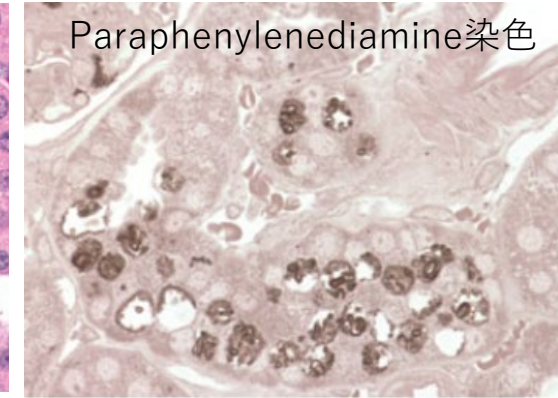
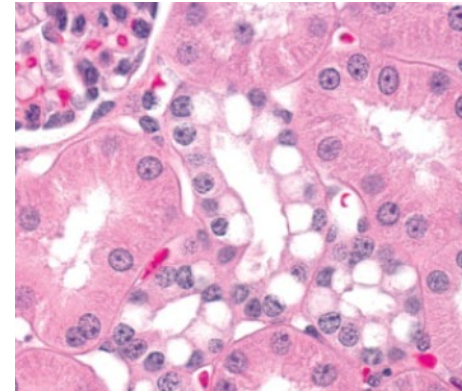


松下ら, J Toxicol Sci. 2026; 51: 163-172.



Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58(7): 4075-4085.

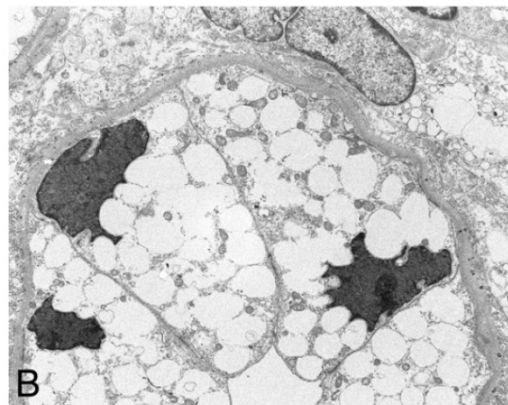
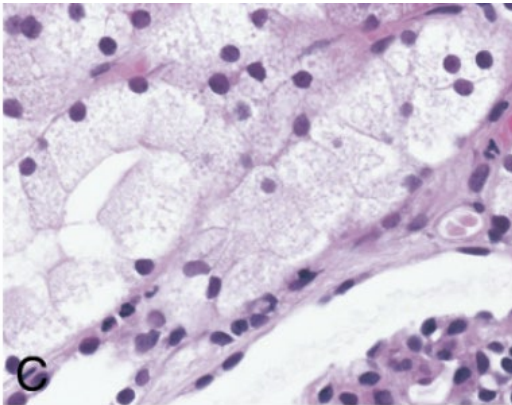
✓ リン脂質症



Paraphenylenediamine染色

Toxicol Pathol. 2016; 44(8): 1160-1165.

✓ 浸透圧性腎症



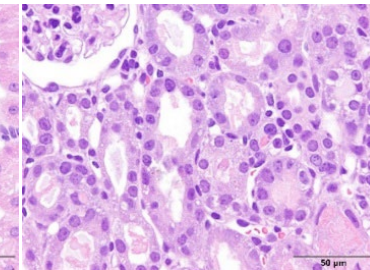
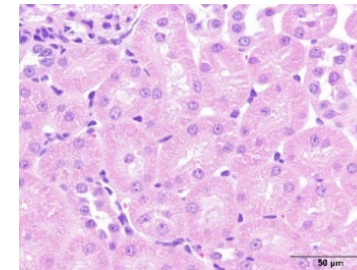
Am J Kidney Dis. 2008; 51(3): 491-503.

✓ 再生尿細管と毒性の感受性

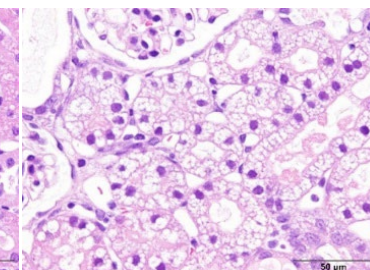
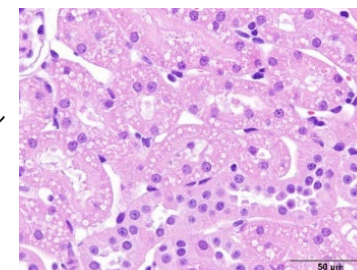
正常な近位尿細管

再生尿細管

生理食塩水

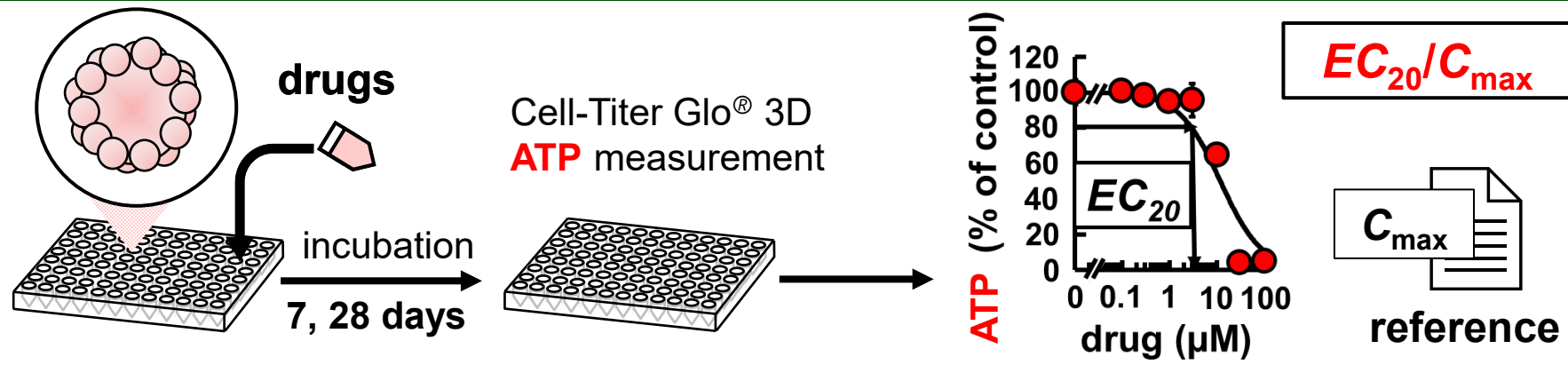


デキストラン

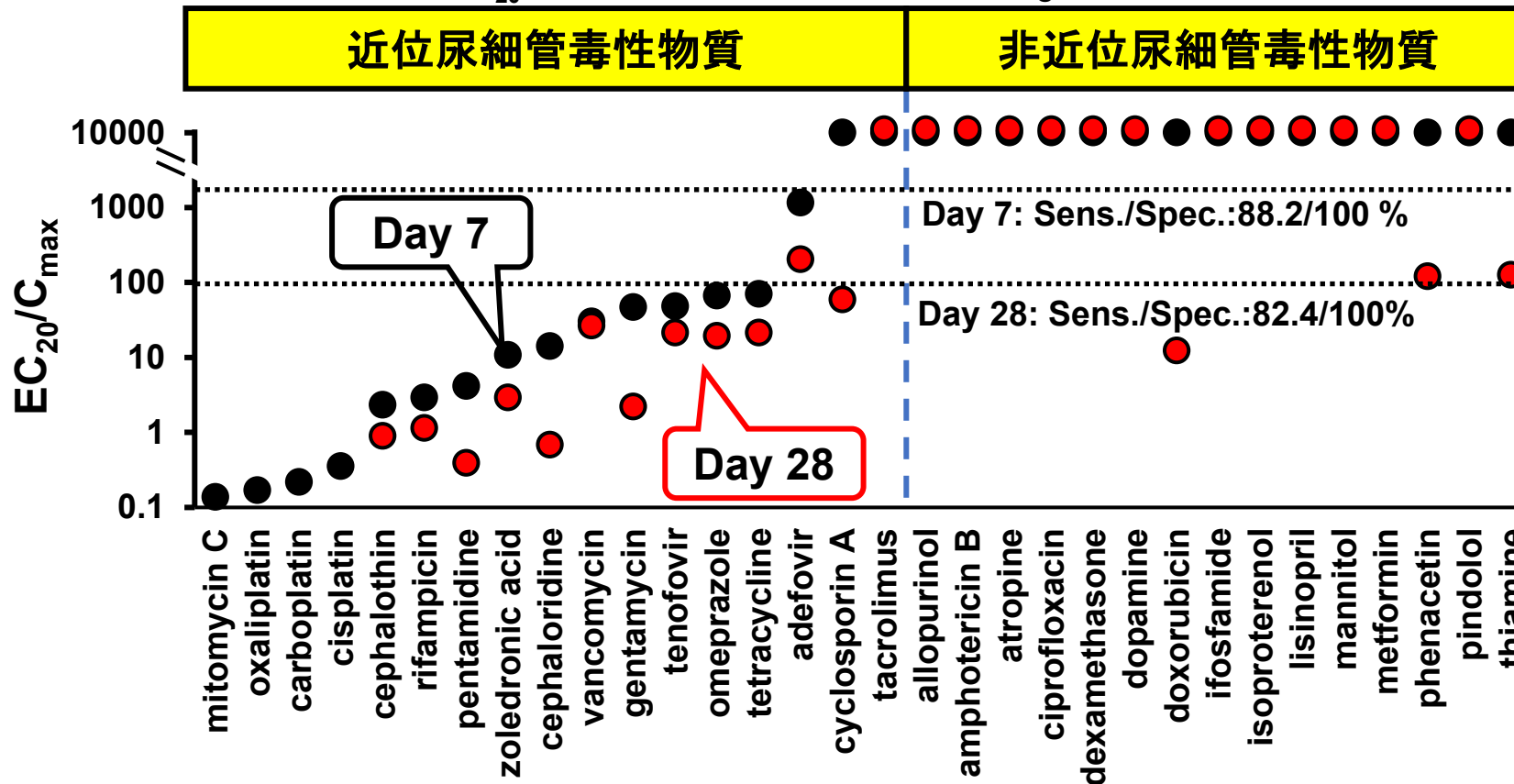


松下ら, Toxicol Sci. 2018; 165: 420-430.

三次元培養ヒト近位尿細管上皮（3D-RPTEC）による腎毒性評価

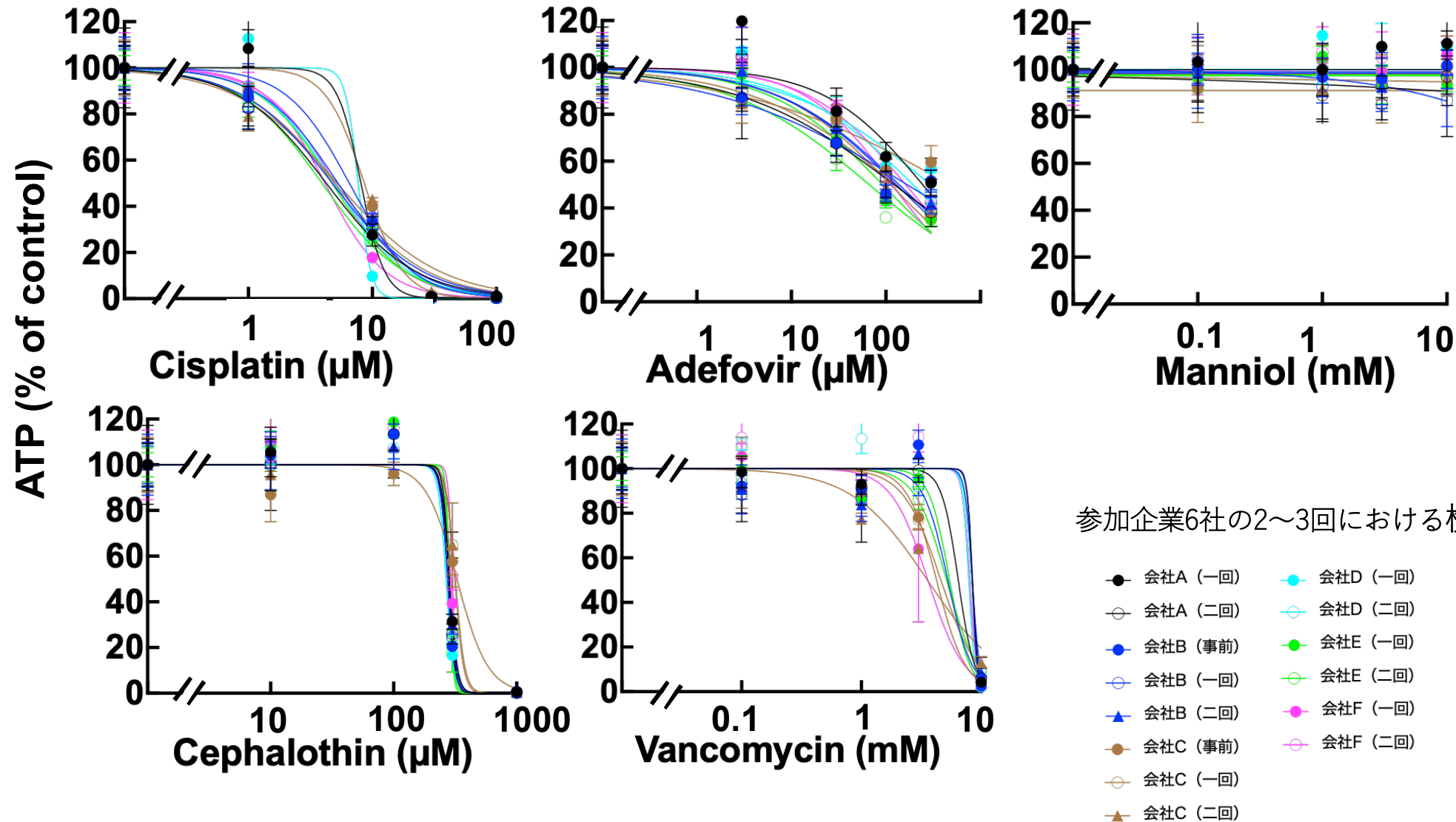


EC_{20} : The ratios of ATP 20% decreasing concentration



名古屋市立大学 大学院薬学研究科
レギュラトリーサイエンス分野
荒川大 教授

Pre-validation試験（国内企業6社）



発表内容

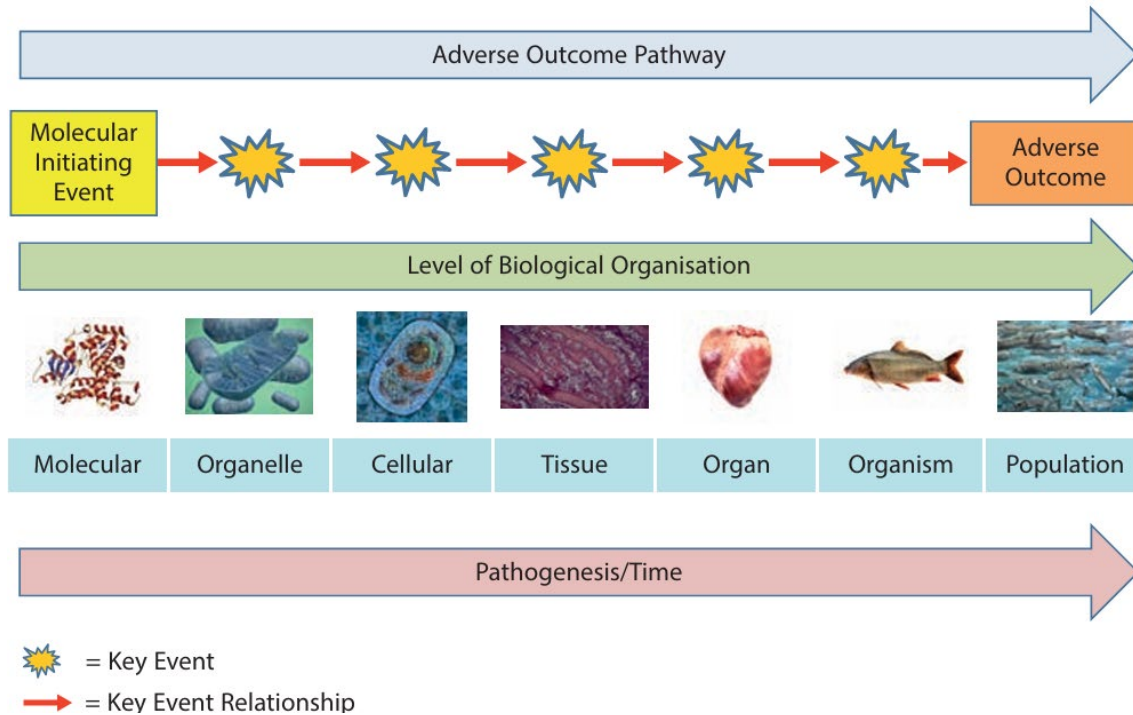
- 従来の腎毒性評価とin vitro腎毒性評価系の開発
- 腎毒性NAMs開発における病理学の役割
 - ✓ OECDテストガイドライン開発
 - ✓ in vitro – in vivoの橋渡し研究

3D-RPTECの腎毒性評価系としてのOECDガイドライン開発

- ✓ 国際validation/ring study
- ✓ DRP (Detailed Review Paper) 作成
- ✓ **AOP (Adverse Outcome Pathway) 開発**

AOP

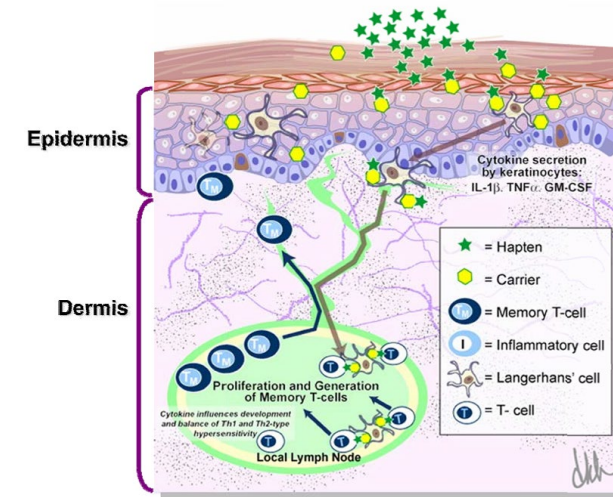
✓ AOPの概略図



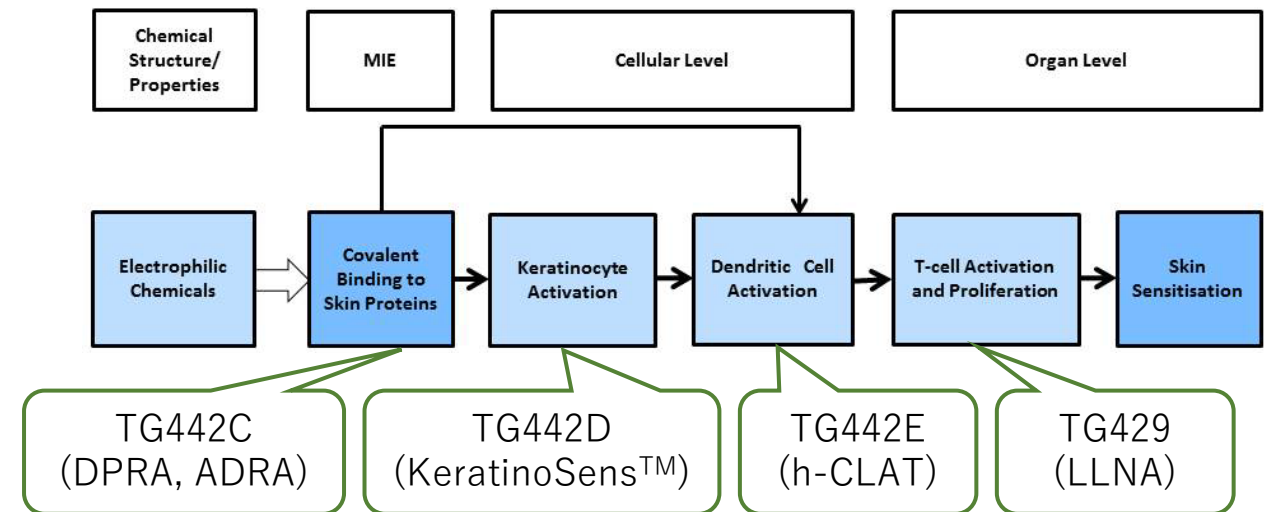
OECD 2017, Series on Testing & Assessment No. 260

- 毒性学的知識の体系化
- 体系化された知識を評価系へ接続し、規制判断に応用

✓ 皮膚感作AOPおよび皮膚感作性試験



OECD 2012, Series on Testing and Assessment No. 168

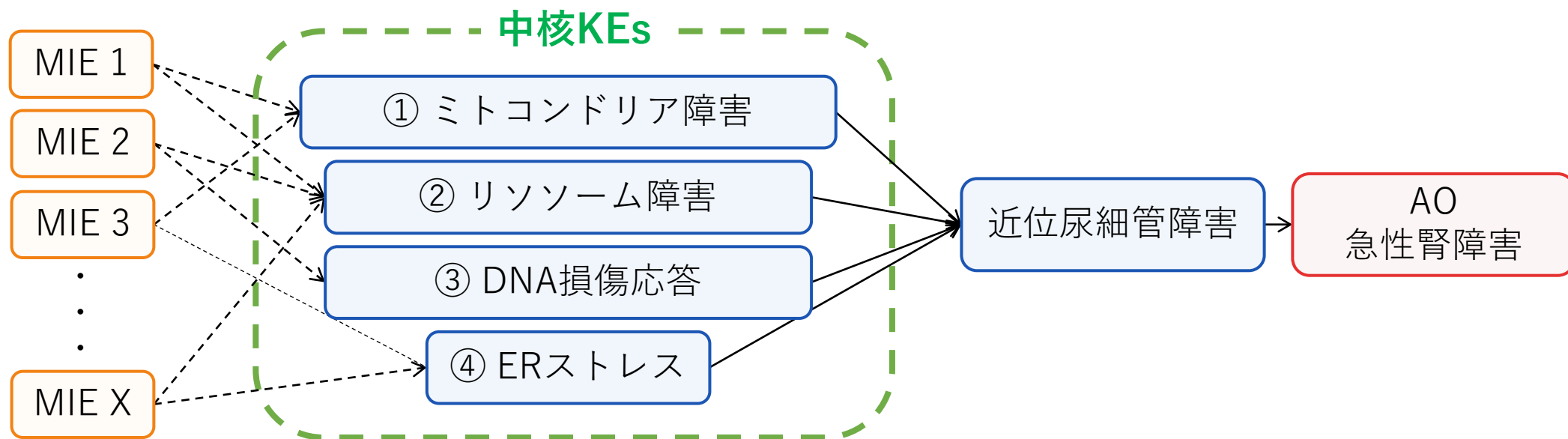


Adapted from AOP-Wiki, AOP 40; OECD, 2014

腎毒性AOPネットワーク構想

- 目的**
- ✓ 化学物質による近位尿細管障害に至る主要な生物学的事象を体系的に整理
 - ✓ in vitro評価系で検出すべきKey Event（エンドポイント）を明確化
- ➡ 機序に基づく腎毒性評価法の指針・基盤を構築

最終目標成果物：AOPネットワーク（概略図）



MIE: Molecular Initiating Event

中核KE設定の根拠:

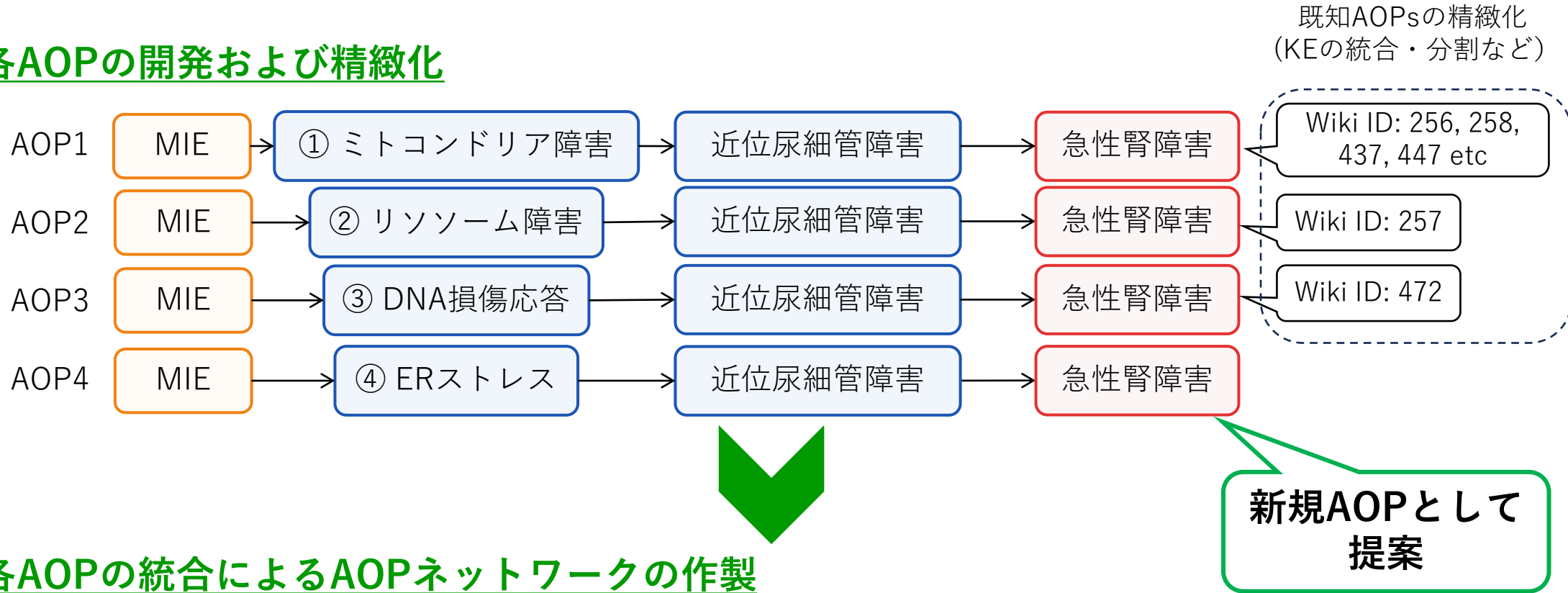
- 主要なストレス応答を代表
- 近位尿細管の特性を反映
- 代表的な腎毒性物質で検証済
- in vitro評価系への展開（測定可能なエンドポイント）

その他

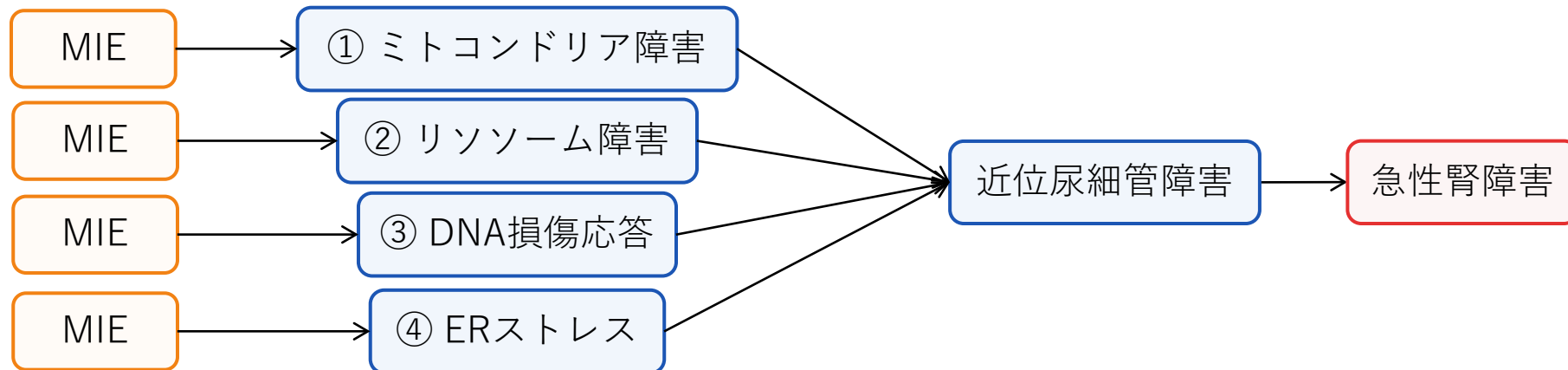
- ROSはKEではなく、共通媒介因子／増幅因子として扱う
- ATP枯渇/減少はミトコンドリア障害の下流KEおよび近位尿細管障害のエンドポイントとして扱う

AOPネットワーク開発の工程

① 各AOPの開発および精緻化



② 各AOPの統合によるAOPネットワークの作製



ERストレスを中心としたAOP仮説



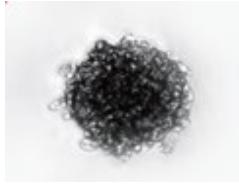
KER	ID	New	1866	New	1676
WoE	To be developed		Not specified		High
Quant. understanding	To be developed		Not specified		Moderate

発 表 内 容

- 従来の腎毒性評価とin vitro腎毒性評価系の開発
- 腎毒性NAMs開発における病理学の役割
 - ✓ OECDテストガイドライン開発
 - ✓ in vitro – in vivoの橋渡し研究

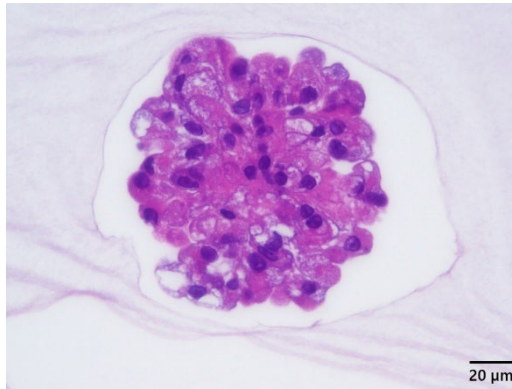
3D-RPTECの病理解析

腎毒性物質を処置した3D-RPTECの病理・遺伝子発現変化を生体と比較 ➡ 腎毒性評価系としての妥当性を担保

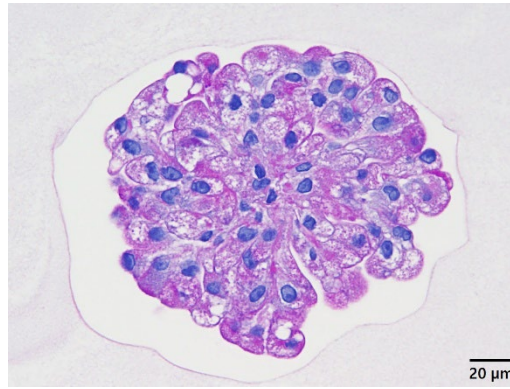


3D-RPTEC
(直径約200 μm)

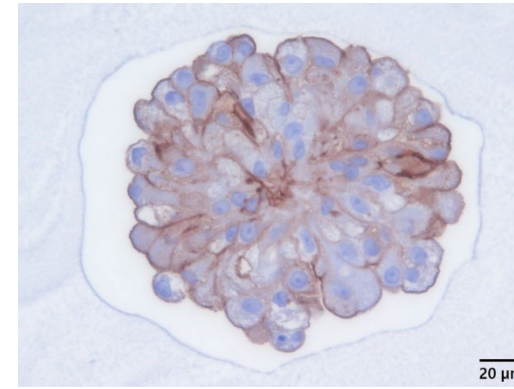
HE



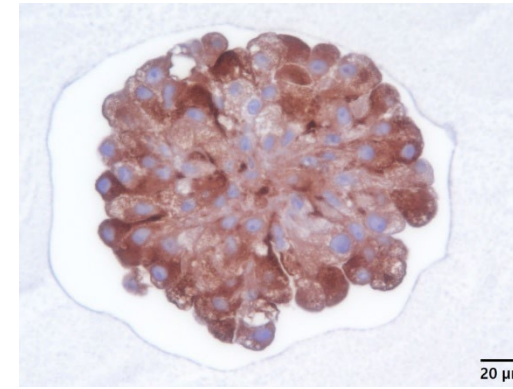
PAS



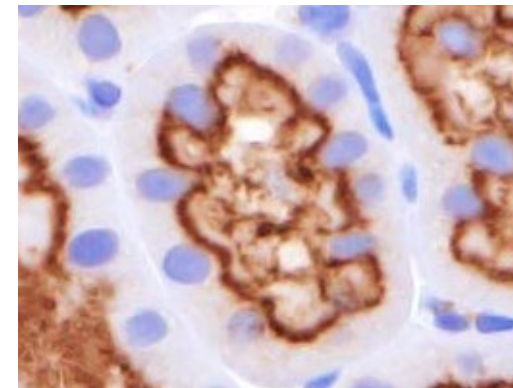
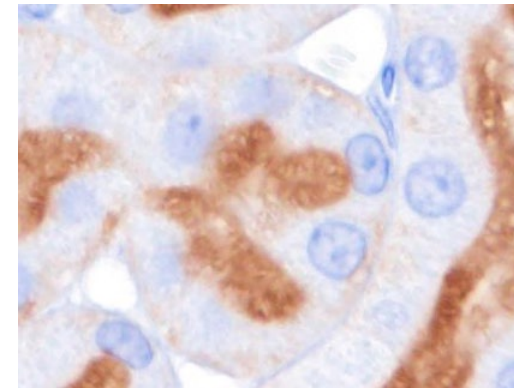
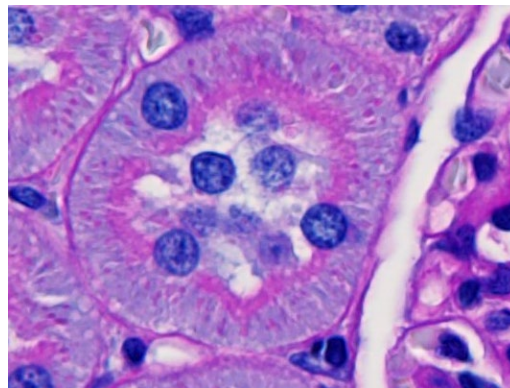
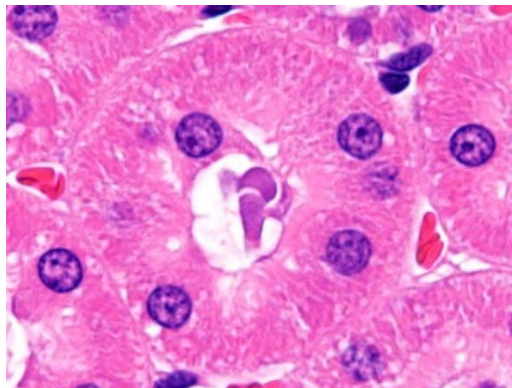
アクアポリン1



メガリン



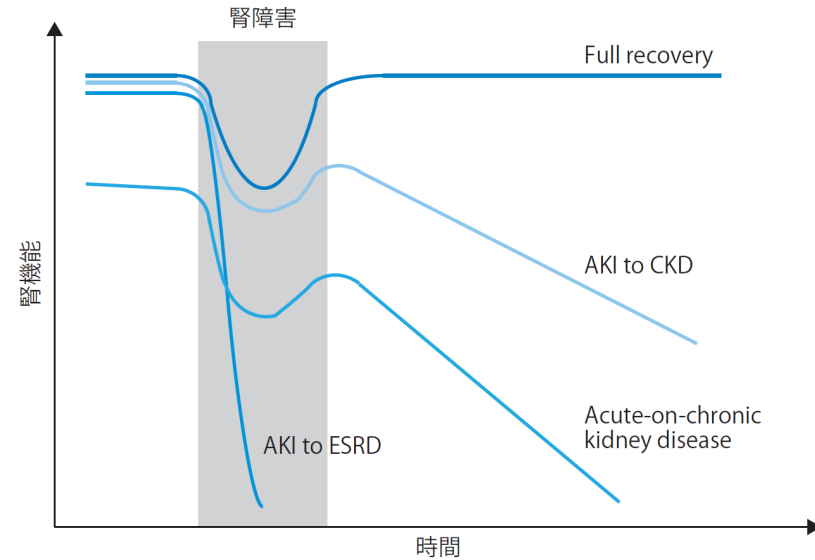
3D-RPTEC



ラット
近位尿細管

新しい腎毒性エンドポイント：可逆性マーカーの探索

✓ 腎毒性の可逆性



日本内科学会雑誌. 2018; 107: 1800-1802.



小林製薬 紅麹問題 患者の約85%が腎臓の機能1か月以上戻らず

2024年6月30日 18時14分 健康

NHK NEWS (<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20240630/k10014497431000.html>)

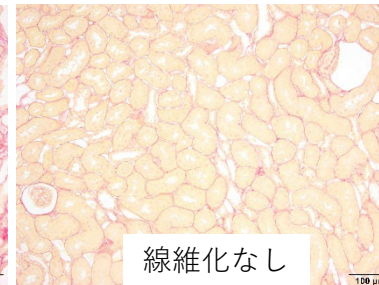
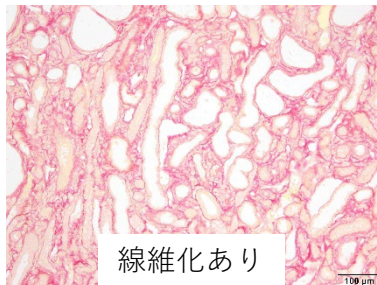
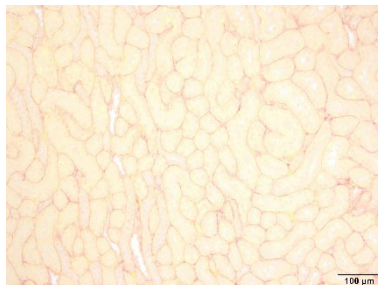
✓ 腎毒性物質による線維化誘発ポテンシャルの違い

正常

シスプラチン*

ゲンタマイシン*

Sirius red染色
(膠原線維：赤)

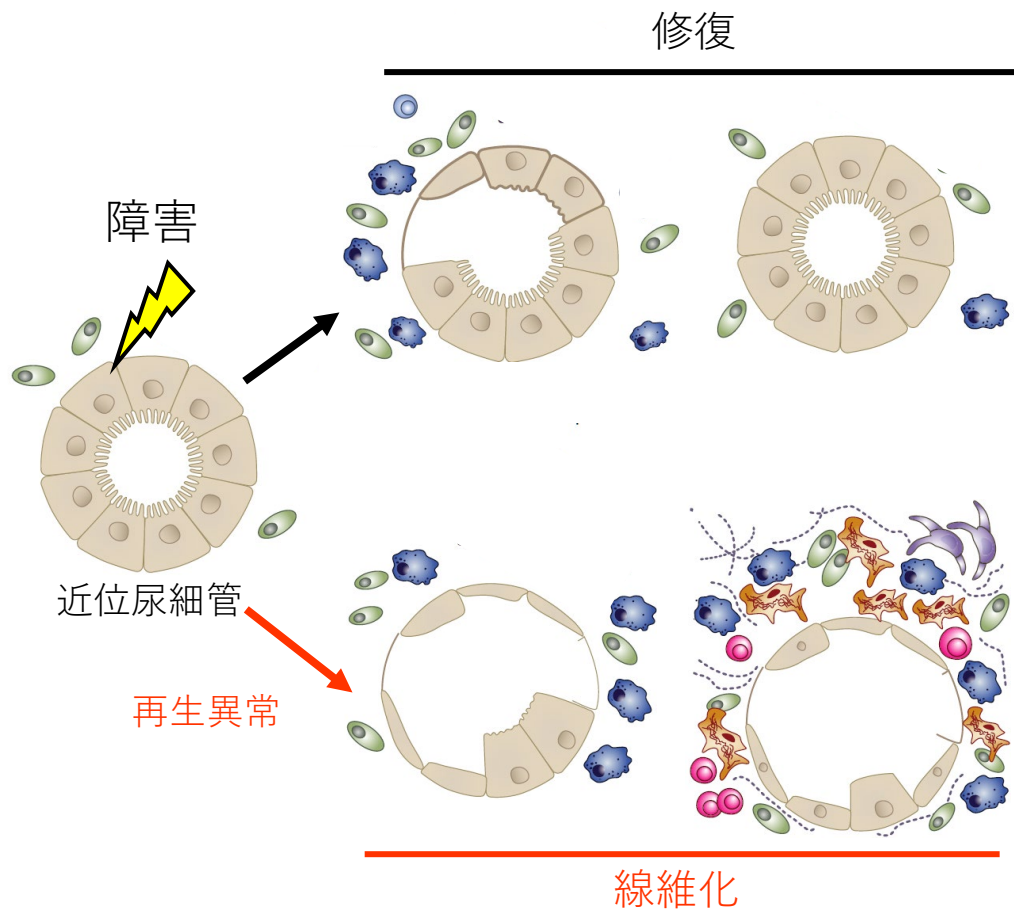


*: とともに最大耐量を投与後28日

Unpublished data

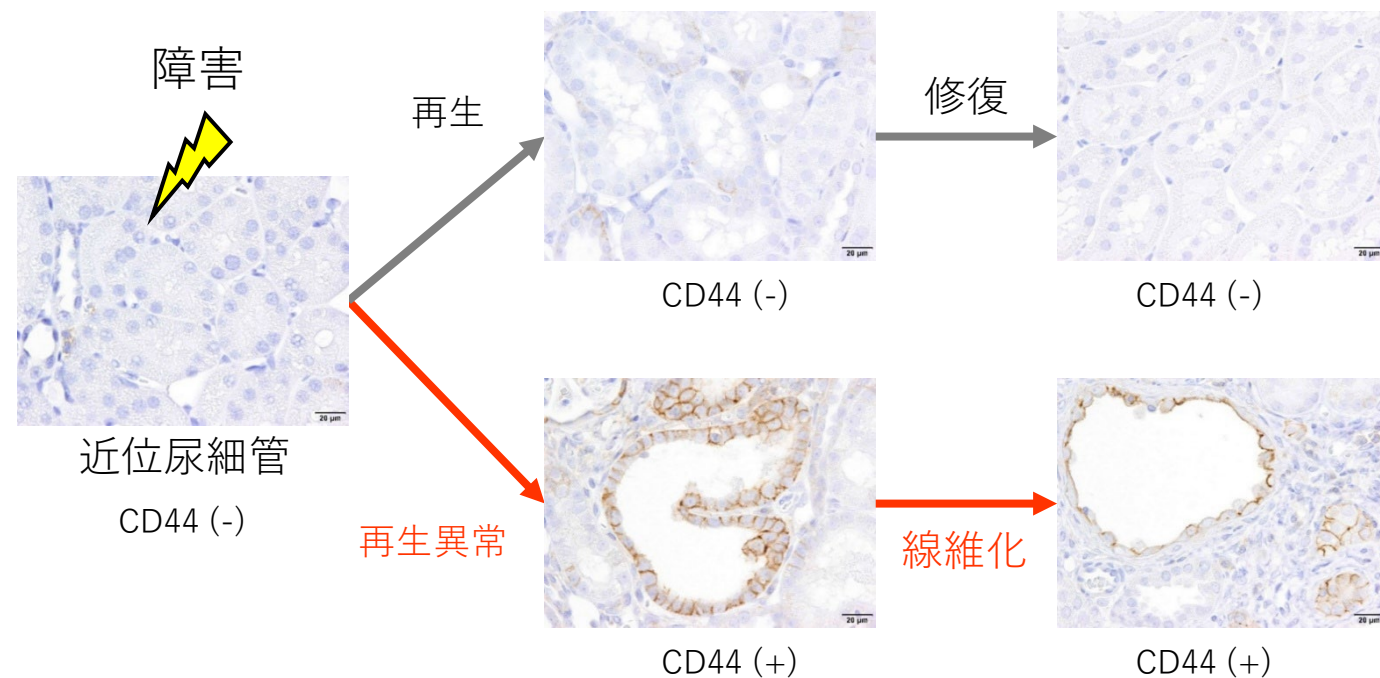
腎毒性の可逆性マーカーとしてのCD44

✓ 障害後の近位尿細管の転帰



Adapted from Kidney Int. 2018; 93: 27-40.

✓ 腎毒性の可逆性マーカーとしてのCD44の可能性



松下ら, Toxicology. 2026; 524: 154473.
松下ら, J Appl Toxicol. 2024; 44: 455-469.
松下ら, J Toxicol Pathol. 2024; 37: 55-67.
松下ら, J Appl Toxicol. 2021; 41: 607-617.

可逆性マーカー候補CD44の応用

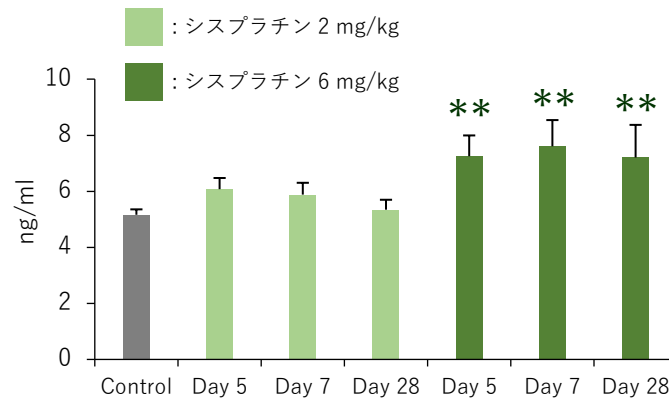
✓ 3D-RPTECによる腎毒性評価の可逆性エンドポイント

✓ 慢性腎臓病のAOP開発



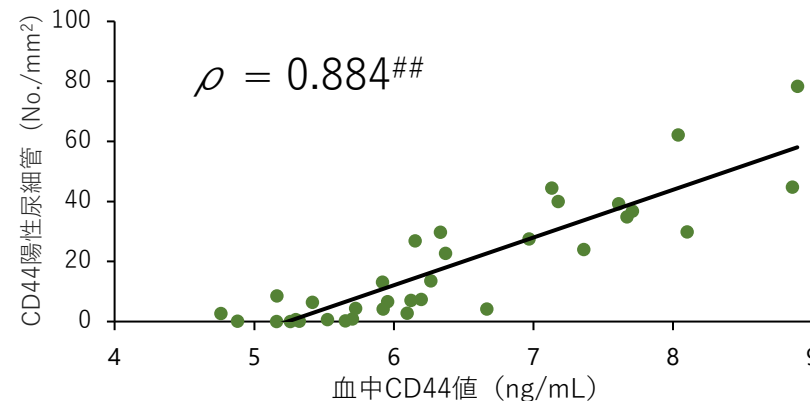
✓ 診断マーカー

血清CD44値



Values are means $\pm$ SDs. **: $p < 0.01$ vs. Control (Dunnett's test)

CD44：腎臓 vs 血清



##: $p < 0.01$ (Spearman's correlation test)

結 語

病理学は、生体で生じる毒性とNAMsが捉える変化を双方向につなぎ、NAMsの生物学的妥当性を高め、社会実装を支える役割を担う。

病理学的知見を活かし、引き続きNAMsの開発と社会実装に貢献していきたい。

謝 辞

- 国立衛研 病理部の皆様



- 星薬科大学 毒性学研究室

小川 久美子 先生
(前国立衛研病理部長)



- 名古屋市立大学 大学院薬学研究科 レギュラトリーサイエンス分野

荒川 大 先生



- ◆ 競争的研究費

- ✓ 厚生労働省 化学物質リスク研究事業 (H30-化学-指定-003, 21KD2003, 24KD2002, 26KD1004)
- ✓ AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 (21mk0101165j0003, 25mk0121270j0103)
- ✓ JSPS 科学研究費助成事業 (19K16009, 22K15020)

