ISSN0535-1405

公益財団法人
日本国際医学協会誌
INTERNATIONAL MEDICAL NEWS
International Medical Society of Japan
Since 1925

目　次

第４５２回 国際治療談話会 例会
時／２０２２年１月２０日（木） Webにて講演

座長 （公財）日本国際医学協会　理事　永　井　良　三　先生　p.1,4（7,9）

《第１部》リンと健康・慢性腎臓病

【講演Ⅰ】慢性腎臓病と心血管合併症
自治医科大学 内科学講座腎臓内科学部門　教授　長　田　太　助　先生　p.1（7）

【講演Ⅱ】リンが腎臓の老化を加速する
自治医科大学 分子病態治療研究センター
抗加齢医学研究部　教授　黒　尾　　誠　先生　p.3（8）

《第２部》

【感　想】近年のイノベーション事例から見るバイオベンチャーとイノベーションエコシステム
国立研究開発法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター
フェロー／ユニットリーダー　島　津　博　基　先生　p.4（10）

※（　）の数字は英文抄録の頁数

No. 510
2022. March

第１部

リンと健康・慢性腎臓病

座長のことば

（公財）日本国際医学協会 理事
永井良三

第452回のテーマとして、「リンと健康・慢性腎臓病」を取り上げました。リン代謝は生体内で精妙に制御されており、腎不全では血中リン濃度が上昇し、これが心血管疾患の発症リスクになるといわれています。さらに最近は、リンによる老化の促進も示唆されています。こうしたリン代謝研究の成果をどのように臨床医学や健康管理に活用するかは大きな課題です。例えば、リンは清涼飲料水や加工食品に大量に含まれていますが、健常人にとって適切なリンの摂取量や、有機リンと無機リンの違いなどについては明示されていません。また腎不全患者のリン濃度を低下させることで、心血管合併症を減少させることができるかもしれません。そこで今回は老化とリン代謝を制御するklotho遺伝子の発見者で、トランスレーショナル研究を進めている自治医科大学の黒尾誠教授と、豊富な腎臓病の臨床経験をもつ自治医科大学長田太助教授に、リンと腎不全について講演をいただきます。

講演Ⅰ

慢性腎臓病と心血管合併症

自治医科大学 内科学講座腎臓内科学部門
教授
長田太助

慢性腎臓病（CKD）は、蛋白尿などの腎障害、またはGFR＜60mL/分/1.73㎡が３ヶ月以上継続する病態と定義され、末期腎不全や心血管合併症を合併する重要な疾患概念として、2002年に米国のNational Kidney Foundation（NKF）により提案された。それから今年でちょうど20年が経過したが、いまだにその概念は一般に十分浸透しているとは言いがたい。2018年に本邦ではNPO法人日本腎臓病協会が設立され、CKDの概念の一般への普及啓発や効果的な病診連携の促進に努めている。その下部組織であるCKD対策部会が各地域で実行部隊として活躍している。

CKDの原因疾患としては高血圧と糖尿病（DM）が圧倒的に多く、その２つで約６割を占める。それゆえCKDの進行を抑制しようとすれば、高血圧と糖尿病への治療的介入が重要であるのは明らかである。

レニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬、ACE阻害薬（ACEI）/ ARBはDM合併の有無やCKDステージにかかわらず、末期腎不全への進展と死亡リスクを減少させることが複数のメタ解析とRCTで報告されている。CKD診療ガイドライン（GL）2018においては、DMおよび非DM・蛋白尿A2以上ではACEI、ARBを第一選択薬として推奨し、DM非

合併 CKD ステージ G1-3 の尿蛋白 (-) では、ACEI、ARB、Ca 拮抗薬、サイアザイド系利尿薬から選ぶことを推奨した。一方、2017 年の ACC-AHA GL、2021 年春改訂された KDIGO CKD 血圧診療 (BP) GL では DM 合併 CKD でも蛋白尿 A1 の場合、RA 系阻害薬を第一選択薬としていない。これは DM 合併の有無を問わず蛋白尿 A1 で RA 系阻害薬の有意性を示すエビデンスが極めて少ないことに起因する。降圧目標については 2015 年の SPRINT 研究以降、CKD でも厳格降圧を目指す傾向が強くなった。CKD 診療 GL2018 では蛋白尿 A1 の DM 非合併 CKD では降圧目標 <140/90mmHg、DM 合併および蛋白尿 A2、A3 では <130/80mmHg としたが、ACC-AHA GL では CKD では全て < 130/80mmHg、KDIGO BPGL では標準化診察室血圧との条件付きで収縮期圧 < 120mmHg といずれも厳格降圧を推している。今後の降圧目標は、stageG5、高齢等患者個別の状態をみて降圧目標を判断し、忍容性がある場合は全般的に低めの降圧目標を設定するのが主流になっていくと考えられる。

一方で、糖尿病治療薬の SGLT2 阻害薬に、最近期待が集まっている。その口火を切ったのは、EMPA-REG outcome 試験であり、動脈硬化性疾患を背景に持つ患者の母集団において、SGLT2 阻害薬により心・腎の予後が改善したと報告された。それに続き CANVAS program、DECLARE-TIMI58、CREDENCE の結果が公表された。SGLT2 阻害薬は、近位尿細管起始部に発現するナトリウムとグルコースの共輸送体 SGLT2 を阻害することで、グルコースに加えナトリウム排泄促進作用や降圧作用を持つ。また、SGLT2 阻害薬は遠位尿細管の緻密斑への NaCl 到達量を増やし、tubuloglomerular feedback: TGF 機構を介した輸入細動脈収縮による糸球体過剰濾過の是正効果もある。SGLT2 阻害薬が心腎療法の保護作用を持つためのメカニズムは TGF の適正化以外にも存在すると考えられている。中でもグルカゴンとケトン体によるメカニズムが有力と考えられている。SGLT2 阻害薬の投与で膵臓の α 細胞からグルカゴンが放出され、グルカゴンが心筋に対して陽性の変力作用を及ぼして心不全の改善に効果的に働き、またインスリン／グルカゴン比の減少により肝臓からのケトン体の一種である 3- β hydroxybutyrate（β -HB）の産生が増加する。β -HB はグルコースや脂肪酸を使う経路とは別な経路を経て Acetyl-CoA を補充するための基質となり、少ない酸素で効率的に ATP を産生できることが知られている。

CKD において心血管合併症のリスク因子は、古典的危険因子と非古典的危険因子の 2 つに大きく分けられる。古典的因子はいわゆる動脈硬化の危険因子とほぼ同じであり、糖尿病、高血圧、LDL コレステロール高値、高齢、男性などである。非古典的因子としてはアルブミン尿、Ca/P 代謝異常（二次性副甲状腺機能亢進症）、貧血、酸化ストレスなどがあるが、なかでも Ca/P 代謝異常が注目されている。2019 年 J Am Coll Cardiol において Sarnak らは、CKD に合併する心血管疾患は、CKD のステージが浅いうちは古典的危険因子に依存する割合が大きいが、ステージが進行するとその割合は非古典的危険因子に依存する割合が急速に増えてくると報告した。CKD においては、血管から肝臓へのコレステロール逆転送系の機能は、lecitin-cholesterol acyltransferase (LCAT) 活性低下などの影響で低下してくるので、スタチンでコレステロールをコントロールしておけば粥状動脈硬化は抑制できると予想される。実際、2011 年 Lancet に発表された SHARP trial において、シンバスタチンとエゼチミブの併用療法は、進行した CKD 患者において初回のアテローム動脈硬化性イベントを 17% 低下させることが示された。一方、二次性副甲状腺機能亢進症の治療で使われる calcimimetics は非古典的危険因子の代表格である Ca/P 代謝の適正化を介して、メンケベルグ型中膜硬化症の抑制が期待できるが、2012 年の N Engl J Med に発表された EVOLVE trial では透析患者への cinacalcet 投与で心血管合併症の有意な抑制はみられなかった。しかし非古典的危険因子を軽視してよい訳ではなく、今後は母集団やタイミングを変えて、適切な介入方法を模索するべきと考える。

講演Ⅱ

リンが腎臓の老化を加速する

自治医科大学 分子病態治療研究センター
抗加齢医学研究部
教授
黒尾　誠

慢性腎臓病（CKD）とは、腎障害が3ヶ月以上継続した状態を指す。腎障害の原因は問わないが、老化現象の一環として起きるネフロン数の減少（腎臓の老化）を糖尿病や高血圧などが加速することで進行する場合が多い。したがって、糖尿病や高血圧の治療はCKDの治療の基本であるが、基盤病態である「腎臓の老化」の治療法は確立していない。そのため、近年の糖尿病・高血圧の治療薬の進歩にもかかわらず、高齢化社会の到来とともにCKD患者は増え続け、本邦では成人8人に1人が患う国民病となった。

現代の食生活は、カルシウムが不足しがちなのに対し、リンは過剰に摂取している。これは、リン含有量が多い肉や乳製品などの摂取増加に加え、加工食品に多用される食品添加物に大量のリンが含まれる場合があるからである。しかし、リン過剰摂取の弊害はほとんど認識されていない。

今から100年程前、ラットに高リン食を与えると腎障害が起きること、すなわち「リンの腎毒性」が報告された。その後、リンの腎毒性はネフロンあたりのリン排泄量に比例することが報告された。すなわち、同じ量のリンを摂取していても、ネフロン数が少ない個体で腎障害が強く出る。しかし、その分子機構は不明であった。

リンを摂取すると、それを感知した骨細胞がFibroblast growth factor-23（FGF23）というホルモンを分泌する。FGF23は腎尿細管に作用し、リン再吸収を抑制する。その結果、ネフロンあたりのリン排泄量が増え、尿中リン排泄量が増える。つまりFGF23はリン摂取に応じてリン排泄を増やす「リン利尿ホルモン」として機能することでリン恒常性を維持している。

FGF23がネフロンあたりのリン排泄量を増やすと、原尿中リン濃度が上昇する。私たちは「尿細管細胞が高濃度のリンに曝されると障害を受ける」という仮説を立てた。これを検証するため、尿細管細胞を培養して培地中のリン濃度を上げたところ、予想通り細胞死が誘導された。しかし、この実験中に私たちは、培地のリン濃度を上げると培地が微かに濁ることに気づいた。濁った培地を電子顕微鏡で観察すると、高電子密度のナノ粒子が無数に形成されていた。組成を解析すると、このナノ粒子はCalciprotein particle（CPP）と呼ばれる物質であることが分かった。CPPとは、不溶性のリン酸カルシウムを吸着したFetuin-A蛋白からなるコロイド粒子である。さらに、リン酸カルシウム結晶の形成を阻害するビスホスホネートの存在下では細胞死は完全にブロックされた。すなわち、リンによる尿細管障害はリンそのもののせいではなく、CPPのせいであることが明らかとなった。

私たちは、FGF23が上昇すると原尿中にCPPが形成されることを証明した。CPPによる尿細管障害でネフロン数が減ると、さらにネフロンあたりのリン排泄量を増やす必要が生じ、FGF23がさらに上昇する。この「リン恒常性維持のために起きる悪循環」がCKDの進行を加速する。私たちは、近位尿細管の原尿中リン濃度が以下の式で推定できることを証明した。

$$\textit{推定原尿中リン濃度} \equiv \frac{Up}{Ucr} \times Scr \times 3.33$$

Up：尿中リン濃度、Ucr：尿中クレアチニン濃度、Scr：血清クレアチニン濃度

さまざまな量のリンを添加した餌を与えたマウスの血中FGF23、推定原尿中リン濃度、尿細管障害マーカーを測定したところ、FGF23および推定原尿中リン濃度が一定の閾値を超えると上述の悪循環の引き金が引かれることが分かった。ヒトにおけるFGF23と推定原尿中リン濃度の閾値は、それぞれ53pg/mLと2.3mg/dLであることが分かった。45歳以上の中高齢者の4人に1人がこの閾値を超えていると見積もられており、日常摂取する量のリンがCKDの普遍的な加速因子であることが示された。

現行のリン制限（消化管から吸収されるリンの量を減らす）は、高リン血症を呈するCKD患者に対して血中リン濃度を下げることを目標に行われ、血管石灰化や心血管イベントの抑制を目的としている。しかし、

高リン血症はCKDの末期症状であり、リン制限の適用は限定的である。一方今回の結果は、血清リン値が正常でもリン制限がCKDの発症・進行を抑制する可能性を示している。特に推定原尿中リン濃度は、通常の血液・尿検査で算出できる指標である。血清リン値ではなく、推定原尿中リン濃度を2.3mg/dL以下に下げることを目標とし、血管石灰化ではなくCKDの発症・進行の抑制を目的としたリン制限が中高齢者や早期CKD患者にとって有益か検証する臨床治験が待たれる。

第２部

感　想

座長のことば

（公財）日本国際医学協会 理事
永井良三

科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センターの島津博基フェローに、日本のイノベーションシステムの課題について、話題を提供していただきます。

島津先生は大阪大学大学院理学研究科を修了された後、JSTでは産学連携事業担当を経て、情報、ナノテク・材料分野、ライフサイエンス分野などで分野の俯瞰や研究戦略立案を担当されていらっしゃいます。各分野の「俯瞰報告書」、「マテリアルズ・インフォマティクス」、「デジタルトランスフォーメーションに伴う科学技術・イノベーションの変容」、「AI×バイオ」、「研究力強化のための大学・国研における研究システムの国際ベンチマーク」などの報告書を執筆され、ご自身も弁理士の資格をお持ちだそうです。

多くの方々の聴講を期待しております。

近年のイノベーション事例から見るバイオベンチャーとイノベーションエコシステム

国立研究開発法人 科学技術振興機構
研究開発戦略センター
フェロー／ユニットリーダー
島津博基

世界のベンチャーキャピタル（VC）投資額は年々増え続け、2021年には6210億ドルを超え、前年の２倍以上となった。設立10年以内で企業評価額が10億ドル以上のユニコーンは800社を超えた。さまざまな分野において科学技術の進展とスタートアップの創設が急進的なイノベーションと大きく連動しているからだ。1970年代、PCの黎明期には、マイクロソフト、アップルが設立された。バイオテクノロジーが誕生すると、ジェネンテック、アムジェンなどが設立され、いまや世界有数の製薬企業となった。1990年代にインターネットが普及し、エヌビディア、アマゾン、グーグルが、2000年代にスマートフォンが出現するとフェイスブックが、クリーンエネルギーが課題になるとテスラが設立された。いまや自動運転もテスラが先導している。今般のワクチンもビオンテック、モデルナというスタートアップの科学技術によって実現した。世界のイノベーションや経済成長はこうしたスタートアップに支えられている。現在は、世界的に、AI、ロボット、VR・AR（拡張現実）、

量子、宇宙、エネルギー、ブレインテック、精密医療、合成生物学といった将来急進的なイノベーションを起こす可能性があるディープテックへの投資が盛んになっている。欧州は日本同様大企業中心の文化だったが、欧州イノベーション・カウンシルを設立し、今般ディープテックに関するスタートアップ振興策が推進されている。バイオ分野に限って言えば、ビオンテック（ドイツ）等の成功を背景に、米国並みの投資水準となっている。

新しい科学技術が大学等から出てきても、大企業はイノベーションのジレンマにより急進的なイノベーションを起こしにくい。それを補うのがスタートアップの存在でもある。現在日本でも2000年代に次ぐ、第二次大学発ベンチャーブームといって過言ではないが、これまで世界で存在感のあるスタートップが育っていない。

こうした背景の下、近年の世界におけるバイオ分野のイノベーション事例を見ると、ほとんどバイオベンチャー発であること、それも大学発のものも非常に多いということで、バイオ分野の中でも９つのテーマについて、大学とベンチャーとイノベーションの関係を報告書にまとめた。

世界の動向としてマクロには下記の項目を報告した。

●バイオ分野はベンチャーが急進的なイノベーションにおける主要な役割を担っている。つまり、大企業は新しい基礎応用研究をベンチャーに委ねている。
●ボストン等のエコシステムの本質は、ハイリスク・ハイリターン（キャピタルゲイン）の各プレーヤー（起業家・ベンチャー、大学等、VC等の支援機関、大企業）における共有である。
●強力なアカデミア（研究シーズ）群がイノベーションエコシステムの中にあるとイノベーションの確率が格段に上がる。
●医薬や医療機器はVCの投資回収期限である１０年で成果（売上げ）を出すことは難しい分野であるため、IPOだけでなく、M&A文化が必要である。
●世界で大きく活躍するベンチャーはプラットフォーム技術と医薬・ヘルスケアサービスなどを併せもつハイブリッド型である。
●バイオ分野の特性を踏まえたエコシステムが必要である。ハイリスク・ハイリターン型であるためベンチャーが向いているという点でIT分野と共通するが、リスク・ガバナンス構造が異なる。新しいサイエンスやテクノロジーがそのままビジネスのコアになる。ただし、生命科学、化学、工学（光学・マイクロ流体等）、情報学など広範な異分野技術のすり合わせが必要。また前臨床試験および３段階の臨床（ヒト）試験を経て、政府当局による試験についての精査を行うという法規制が存在する。

またミクロには下記の動向を抽出した。

●米国においては、ベンチャー立ち上げ後１～２年の間に平均約30億円／年、集まるようになっている。日本では５億円前後である。
●VCファンドのボリュームが大きくなり続けていることから、ベンチャーとしては早期に上場せずとも大きな資金を調達しやすくなっている。
●遺伝子治療（ゲノム編集）や細胞治療などのハイブリッド型ベンチャーは、最もハイリターンが期待できるが、相応の資金も必要となる。設立から３年程度でIPOを実施している。
●AIやNGS等のプラットフォーム技術系のベンチャーにおいては、未上場の状態で必要な資金を大きく調達し、成長に向けての準備期間を十分長く取ることでユニコーン化していくプロセスが確立している。

大学等における研究力とイノベーション力は表裏一体である。代表的なイノベーションの発祥地、シリコンバレーやボストンは80年代からスタートアップエコシステムを構築してきた。深圳やイスラエル、シンガポールのような新興勢力は海外資本で成り立っているといった地域特性があり、IT分野はビジネスモデルを核とした学生・教員発ベンチャーが多いのに対し、バイオは大学等の成果を用いた研究開発型ベンチャーが多いなど分野特性もある。いずれにも共通して欠かせないのは、従来型の産学官連携のみならず、起業家、VC、インキュベーター、アクセラレーターといった起業化・商業化人材の集積と循環ではないだろうか。研究者が気軽にベンチャーを興こすことができ、失敗も許容する文化と土壌が必要である。

文献

1．JST 研究開発戦略センター「近年のイノベーション事例から見るバイオベンチャーとイノベーションエコシステム」CRDS-FY2021-RR-02
2．JST 研究開発戦略センター「多様なイノベーションエコシステムの国際ベンチマーク」CRDS-FY2021-WR-03

発 行 人　石橋健一
編集委員　伊藤公一、近藤太郎、市橋　光、村上貴久、永井良三、谷口郁夫、山崎　力
編集事務　石橋長孝、長崎孝枝、八田七恵
発 行 所　公益財団法人日本国際医学協会
〒154-0011東京都世田谷区上馬1-15-3　MK三軒茶屋ビル3F
TEL03(5486)0601　FAX03(5486)0599
E-mail: imsj@imsj.or.jp　URL: https://www.imsj.or.jp/
発 行 日　2022年3月31日

ISSN0535-1405

No. 510

INTERNATIONAL MEDICAL NEWS

International Medical Society of Japan

Since 1925

March 31, 2022

Published by International Medical Society of Japan,
Chairman, Board of Directors: Kenichi Ishibashi, MD, PhD
Editors: K. Ito, MD, PhD, T. Kondo, MD, PhD,
K. Ichihashi, MD, PhD, T. Murakami, PhD, R.Nagai, MD, PhD,
I. Taniguchi, MD, PhD, and T. Yamazaki, MD, PhD
3F MK Sangenjaya Building, 1-15-3 Kamiuma, Setagaya-ku,Tokyo154-0011,Japan.
TEL 03(5486)0601 FAX 03(5486)0599 E-mail: imsj@imsj.or.jp https://www.imsj.or.jp/

The 452nd International Symposium on Therapy

The 452nd International Symposium on Therapy was held by the Zoom Webinar on January 20, 2022. Dr. Ryozo Nagai, Director of the International Medical Society of Japan (IMSJ), presided over the meeting.

Effects of phosphate intake on health and CKD

Introductory Message from the Chair

Ryozo Nagai, MD, PhD
Director, IMSJ

As the theme of the 452nd session, "Effects of phosphate intake on health and CKD" has been covered. Phosphorus metabolism is finely controlled in the body, and it is said that in renal failure, phosphorus concentration in blood increases, which poses a risk of developing cardiovascular disease. More recently, it has been suggested that phosphorus accelerates aging. How to use the achievements of such phosphorus metabolism research in clinical medicine and health management is a major issue. For example, phosphorus is abundant in soft drinks and processed foods, but the proper intake of phosphorus for healthy individuals and the difference between organic and inorganic phosphorus are not specified on the labels of the products. It may also be possible to reduce cardiovascular complications by reducing phosphorus levels in patients with renal failure. So this time, we receive a lecture about phosphorus and renal failure from Makoto Kuro-o, MD, PhD (Professor, Jichi Medical University), who discovered the klotho gene that regulates aging and phosphorus metabolism, and is promoting translational research, and Daisuke Nagata MD, PhD (Professor, Jichi Medical University), who has abundant clinical experience in kidney disease.

Lecture I

Chronic kidney disease and cardiovascular complications

Daisuke Nagata MD,PhD
Professor
Division of Nephrology, Department of Intema1 Medicine
Jichi Medical university

Chronic kidney disease (CKD) is defined as a renal disorder such as proteinuria or a condition in which GFR <60 mL/min / 1.73 m2 continues for three months or longer and is a critical disease category associated with end-stage renal failure and cardiovascular complications. As a concept, it was proposed by the National Kidney Foundation (NKF) in the United States in 2002. It has been exactly 20 years since then, and it is still hard to say that the concept is well-known to the public. Hypertension and diabetes mellitus (DM) is the majority of the causative diseases of CKD, and both of them account for about 60%. Therefore, therapeutic interventions for hypertension and DM are essential in controlling the progression of CKD.

Renin-angiotensin (RA) inhibitors, ACE inhibitors (ACEI) / ARBs reduce the risk of progression to end-stage renal disease and death, with or without DM complications and at the CKD stage. It is reported in CKD clinical guidelines (GL) 2018 ACEI and ARB are recommended as first-line drugs for DM and non-DM / proteinuria A2 or higher and for urinary protein (-) of CKD stage G1-3 without DM. On the

other hand, in ACC-AHA GL in 2017 and KDIGO CKD blood pressure treatment (BP) GL revised in the spring of 2021, RA inhibitors are not the first-line drug for proteinuria A1 even in CKD with DM. Regarding the blood pressure reduction target, since the SPRINT study in 2015, there is a strong tendency to aim for strict blood pressure reduction even in CKD. In CKD GL2018, the blood pressure reduction target is <140/90 mmHg for CKD without DM of proteinuria A1, <130/80 mmHg for DM, and proteinuria A2, A3, but <130/80 mmHg for CKD in ACC-AHA GL. In KDIGO BPGL, systolic pressure <120 mmHg and severe blood pressure reduction are recommended under the condition of standardized examination room blood pressure.

The EMPA-REG outcome trial reported that SGLT2 inhibitors improved the cardiac and renal prognosis in a population of patients with a background of arteriosclerosis. SGLT2 inhibitors have sodium excretion promoting action and antihypertensive action in addition to glucose by inhibiting SGLT2, a cotransporter of sodium and glucose expressed at the origin of the proximal tubule. SGLT2 inhibitors also increase the concentration of NaCl reach to the macula densa of the distal tubule and have a corrective effect on glomerular overfiltration due to afferent arteriole contraction via the TGF mechanism. It is believed that there are other mechanisms by which SGLT2 inhibitors have protective effects in cardiorenal therapy besides the optimization of TGF. Among them, the mechanism by glucagon and ketone bodies is considered the most promising. SGLT2 inhibitors release glucagon from a cells of the pancreas, and glucagon exerts a positive inotropic effect on the myocardium and works effectively to improve heart failure. Furthermore, due to a decrease in the insulin / glucagon ratio, the liver increases the production of 3-β hydroxybutyrate (β-HB), a type of ketone body. It is known that β-HB serves as a substrate for supplementing Acetyl-CoA via a pathway different from that of glucose or fatty acid.

Risk factors for cardiovascular complications in CKD can be divided into classical risk factors and non-classical risk factors. Classic factors are so-called risk factors for arteriosclerosis, such as diabetes, hypertension, high LDL cholesterol. Non-classical factors include albuminuria, abnormal Ca-P metabolism. In 2019, Sarnak et al. reported that cardiovascular disease associated with CKD mainly depends on classical risk factors while the CKD stage is low, but as the stage progresses, the proportion of non-classical one's increases. In CKD, the function of the cholesterol reverse transfer system from the vasculatures to the liver is reduced because of decreased LCAT activity, so if cholesterol is controlled with statins, atherosclerosis is expected to be prevented. The SHARP trial showed that simvastatin plus ezetimibe reduced initial atherosclerotic events by 17% in patients with advanced CKD.

Calciminetics used in the treatment of secondary hyperparathyroidism can be expected to suppress Monckeberg's medial sclerosis by optimizing Ca-P metabolism. In the EVOLVE trial, cinacalcet did not significantly suppress cardiovascular complications in dialysis patients. However, non-classical risk factors cannot be underestimated, and we should find appropriate intervention methods by changing the population and timing of administration.

Lecture II

Phosphate accelerates kidney aging

Makoto Kuro-o, MD, PhD
Professor
Division of Anti-aging Medicine, Center for Molecular Medicine
Jichi Medical University

Chronic kidney disease (CKD) is defined as any abnormality of kidney structure and/or function lasting 3 months or longer. CKD progression can be viewed as a process of a decrease in the functional nephron number that occurs during the natural course of kidney aging and that is accelerated by specific renal diseases and systemic disorders causing renal complications such as diabetes and hypertension. Despite the recent development of new drugs for diabetes and hypertension, the number of CKD patients is increasing in the aging society. It is of urgent medical need to establish effective therapeutic strategy for age-related nephron loss. We have identified phosphate as a universal factor that accelerates nephron loss and kidney aging.

Phosphate is toxic to the kidney. Excess phosphate intake induces renal tubular damage and interstitial fibrosis in rodents and humans. The renal toxicity of phosphate correlates with phosphate excretion per nephron, which is primarily regulated by fibroblast growth factor-23 (FG23). FGF23 is a bone-derived phosphaturic hormone secreted in response to dietary phosphate intake. FGF23 increases phosphate excretion per nephron through suppressing phosphate reabsorption at renal tubules. FGF23 plays a critical role in the maintenance of phosphate homeostasis by balancing between dietary intake and urinary excretion of phosphate.

An FGF23-induced increase in phosphate excretion per nephron raises phosphate concentration in the renal tubular fluid. We hypothesized that renal tubular cells might be damaged when

exposed to high extracellular phosphate. To test this hypothesis, we cultured renal tubular cells and added phosphate to the medium. As expected, phosphate induced renal tubular cell damage in a dose-dependent manner. During this experiment, we noticed that the medium became slightly cloudy when the phosphate concentration exceeded a certain threshold. Electron microscopic observation revealed that numerous electron-dense nanoparticles were dispersed in the cloudy medium, which turned out to be calciprotein particles (CPPs). CPPs were colloidal particles composed of solid-phase calcium-phosphate and serum protein fetuin-A. Importantly, the phosphate-induced cell damage was completely blocked in the presence of bisphosphonate that inhibited formation of calcium-phosphate crystals. These findings indicated that it was not phosphate per se but CPPs that were toxic to renal tubular cells.

We demonstrated that dietary phosphate load increased serum FGF23 levels and induced CPP formation in the renal tubular fluid in mice. Once the nephron number was decreased due to CPP-induced renal tubular damage, serum FGF23 levels were required to rise further to maintain the phosphate homeostasis, thereby triggering a deterioration spiral leading to progressive nephron loss.

We also demonstrated that the phosphate concentration in the proximal tubular fluid (PTFp) could be estimated by the following equation:

$$estimated\ PTFp\ (ePTFp) \equiv \frac{Up}{Ucr} \times Scr \times 3.33$$

Up, Ucr, and Scr represent concentration of urinary phosphate, urinary creatinine, and serum creatinine, respectively. We placed mice on diet containing different amounts of phosphate, measured their FGF23, ePTFp, and renal tubular damage markers, and found that progressive renal tubular damage and nephron loss ensued when the FGF23 and ePTFp levels exceeded certain thresholds. In humans, the thresholds of FGF23 and ePTFp were 53 pg/mL and 2.3 mg/dL, respectively. Individuals whose FGF23 and ePTFp levels are higher than these thresholds represent approximately one-quarter of adults over the age of 45 years and two-thirds of early to mid-stage CKD patients, indicating that the amount of phosphate consumed daily can be a universal factor that accelerates the onset and progression of CKD.

Phosphate restriction (control of dietary phosphate intake and administration of phosphate binders) is currently applied for CKD patients with hyperphosphatemia to lower serum phosphate levels for prevention of vascular calcification and cardiovascular events. However, its application is limited to advanced CKD patients, because hyperphosphatemia is a terminal symptom observed only in end-stage renal disease (ESRD). On the other hand, our findings suggest that phosphate restriction may be beneficial not only to ESRD patients but also to the aged and early-stage CKD patients with normal serum phosphate levels. Clinical trials targeting these populations are awaited to determine whether phosphate restriction to lower FGF23 and ePTFp levels below the thresholds may prevent the onset and progression of CKD.

Discourse

Introduction of the speaker of discourse

Ryozo Nagai, MD, PhD
Director, IMSJ

Hiroki Shimazu (Fellow/Unit Leader, Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency) provides a topic on the issues of Japan's innovation system.

After graduating from the Graduate School of Science, Osaka University, Mr Shimazu has been involved in bird's-eye view and research strategy planning in fields such as information, nanotechnology/materials, and life sciences at JST after being in charge of industry-academia collaboration projects. He has written reports such as “Bird's eye view report”, “Materials informatics”, “Transformation of science and technology/ innovation with digital transformation”, “AI x Bio”, and “International benchmark of research system at universities and national research institutes for the purpose of strengthening research capabilities” in each field. He is also a qualified patent attorney.

We expect many people to attend his lecture.

Discourse: Biotech Ventures and Innovation Ecosystem : from Case Studies of Recent S&T Innovation

Hiromoto Shimazu
Fellow/Unit Leader
Center for Research and Development Strategy
Japan Science and Technology Agency

Global venture capital (VC) investment continues to grow year by year, surpassing $621 billion and reaching more than double the previous year in 2021. More than 800 startups became unicorns which have a corporate valuation of over $1 billion within 10 years of establishment. This is because the progress of science and technology and the creation of startups in various fields are closely linked to radical innovation. In the 1970s, at the dawn of the PC, Microsoft and Apple were founded. With the birth of biotechnology, Genentech, Amgen and others were established and each of them now is one of the world's leading pharmaceutical companies. As a result of the spread of the Internet in the 1990s, NVIDIA, Amazon, and Google were established, Facebook was established when smartphones appeared in the 2000s, and Tesla was established when clean energy became an issue. Tesla is now leading the way in autonomous driving. Widely used vaccines were also realized by the science and technology of startups called BioNTech and Moderna. Global innovation and economic growth are supported by these startups. Currently, worldwide, investment in deep tech that has the potential to bring about radical innovations in the future such as AI, robots, VR/AR (augmented reality), quantum, space, energy, brain tech, precision medicine, and synthetic biology is increasing. Although the culture of Europe used to center around large companies like Japan, the European Innovation Council has been established and startup promotion measures related to deep tech are being promoted. As far as the biotechnology field is concerned, the investment level is comparable to that of the United States due to the success of BioNTech (Germany) and others.

Even if new science and technology emerges from universities, large companies are unlikely to undergo radical innovation due to the innovator's dilemma. It is also the existence of startups that makes up for that.
It is no exaggeration to say that even in Japan, currently, the second university-launched venture boom has arrived following the 2000s, but until now, startups with a strong presence in the world have not grown up. The following items were reported as global macro trends.

- In the biotechnology field, venture companies play a major role in radical innovation. In other words, large companies are entrusting new basic applied research to venture companies.
- The essence of the ecosystem in Boston is shared by each high-risk-high-return (capital gain) player (entrepreneur/venture, university, support organization such as VC, large company).
- A strong group of academia (research seeds) in the innovation ecosystem greatly increases the probability to innovate.
- Since pharmaceuticals and medical devices are fields where it is difficult to produce results (sales) within 10 years of VC investment-return deadline, not only IPO but also M & A culture is necessary.
- Ventures that are very active in the world are hybrid types that combine platform technology with pharmaceutical/healthcare services.
- An ecosystem based on the characteristics of the biotechnology field is required. High-risk-high-return biotechnology field is similar to the IT field in that it is suitable for venture companies, but its risk governance framework is different. New science and technology will be the core of the business for what it is. However, it is necessary to reconcile technologies from a wide range of different fields such as life science, chemistry, engineering (optics/microfluids, etc.), and informatics. There is also legal regulation that requires government authorities to scrutinize trials through preclinical and three phases of clinical (human) trials.

In addition, the following were extracted as micro trends.

- In the United States, an average of about 3 billion yen/year is collected within a year or two after the startup of a venture. In Japan, it is around 500 million yen/year.
- As the volume of VC funds continues to grow, it is easier for venture companies to raise large amounts of funds without listing their stocks early.
- Hybrid ventures such as gene therapy (genome editing) and cell therapy can be expected to have the highest returns, but they also require appropriate funds. The IPO has been carried out about three years after its establishment.
- For platform technology ventures such as AI and NGS, a process has been established to raise a large amount of necessary funds in an unlisted state and take a sufficiently long preparation period for growth to become a unicorn.

Research and innovation capabilities at universities are two sides of the same coin. Silicon Valley and Boston, the birthplaces of typical innovations, have built a startup ecosystem since the 1980s. Emerging forces such as Shenzhen, Israel, and Singapore have regional characteristics where ventures are made up of foreign capital, and there

are also field-specific characteristics. For example, while there are many student/faculty-launched ventures centered on business models in the IT field, there are many R & D-type ventures that use the results of universities in the biotechnology field. What is indispensable in all of these is not only the traditional industry-academia-government collaboration, but also the accumulation and circulation of entrepreneurial and commercialized human resources such as entrepreneurs, VCs, incubators, and accelerators. We need a culture and an environment that allow researchers to easily startup ventures and tolerate failure.

References

1. Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency "Bio-ventures and innovation ecosystem from the viewpoint of recent innovation cases" CRDS-FY2021-RR-02
2. Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency "International benchmark of diverse innovation ecosystem" CRDS-FY2021-WR-03