

令和元年6月18日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08065

研究課題名(和文)腎周皮細胞と腎臓病コホートサンプルを用いた腎線維化抑制治療の探索

研究課題名(英文)Exploration of renal fibrosis treatment using renal pericytes and cohort samples

研究代表者

山本 多恵 (Yamamoto, Tae)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：20618087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病(CKD)における腎性貧血は、腎線維化に伴うエリスロポエチン(EPO)の不足やEPO不応性病態により引き起こされる。本研究ではコホート研究とメタボローム解析を行い、腎性貧血と関連深い要因を明らかにし、積極的な介入を要する患者の同定を行なった。CKDコホート解析でHb10 g/dL未満の貧血は末期腎不全あるいは脳心血管病・全死亡の発症に繋がることを明らかにした。消耗状態にある患者において低栄養が貧血や予後に関連することを明らかにした。栄養指標と貧血との関連が示唆された。腎不全患者血清中の最終糖化産物中間体とサルコペニア関連を認め、EPO抵抗性一因となる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化に伴い慢性腎臓病が急増している。主要な合併症である腎性貧血に関連する因子や背景を明らかにし、積極的な介入を要する患者の同定を行なった。

研究成果の概要(英文)：Renal anemia in chronic kidney disease (CKD) is caused by deficiency of erythropoietin (EPO) accompanied by renal fibrosis and refractory disease state to EPO. In this study, we used a cohort study and metabolomic analysis to identify patients requiring active intervention for renal anemia. Using CKD cohort, it revealed that anemia less than Hb 10 g / dL leads to end-stage renal failure or cerebrovascular disease and all-cause of deaths in each CKD stage. We also found that malnutrition is associated with anemia especially in wasting patients such as elderly over 75 years and in patients with serum albumin levels <4 g / dl. In addition, it was suggested that nutritional index and anemia are related in patients with induction renal failure. Among the protein-bound uremic substances in the serum of patients with renal failure, we found associations between sarcopenia and glycation end products (AGEs) formation process, and could be resistant to EPO.

研究分野：腎臓病

キーワード：腎性貧血 尿毒症物質 慢性腎臓病

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病(CKD)における腎性貧血は腎機能悪化と心血管疾患発生に寄与する Cardio-Renal Anemia 症候群と称される。腎性貧血は腎線維化と慢性炎症によって引き起こされ、現在その唯一の治療薬はエリスロポエチン(EPO)製剤である。しかし EPO 治療に抵抗性の患者も多い。その理由として、患者血液中の各種腎不全物質による反応性の低下などが考えられている。従って、様々な背景をもつ CKD 患者から積極的介入を要する患者を把握して、新たな貧血予防や腎機能を保護する方法が求められている。我々は腎不全物質のメタボローム解析から EPO 産生促進作用を持つ化合物を見いだしており、腎周皮細胞培養が腎性貧血の有用な解析系になると考えた。CKD 患者のデータベースと組み合わせることで調査を進め、腎性貧血のリスク因子から新たな治療の手がかりが得られると考えた。

2. 研究の目的

本研究では我々が東北大学病院に保有する CKD 患者の血液とデータベースを調査して、腎性貧血と関連深い尿毒症物質を明らかにし、腎周皮細胞培養系を用いて腎線維化と貧血進展の関係を調べ、新たな腎線維化抑制法の開発を目指す。

3. 研究の方法

疫学研究を用いてメタボローム解析と各種候補物質の測定を行い、腎性貧血・CKD 進展の危険因子の探索と強いエビデンスを持ったマーカーを同定する。同定された物質の性質と毒性を腎尿細管周皮細胞培養系で検討し、臨床疫学統計学解析を行い、積極的治療介入を要する患者群を明らかにする。更にそれらを臨床現場において使用可能な細胞にて確立する方法を探索し、新たな腎性貧血治療法の指針確立を目指す。

宮城県内の CKD 患者を対象とした宮城長陵 CKD コホートの調査
凍結保存してある CKD 患者血清を用いたメタボローム解析

腎性貧血と関連の深い因子の単離

腎尿細管周皮細胞を用いた実験系の確立と、EPO 誘導化合物の効果判定

臨床所見を照らし合わせたデータ解析による妥当性の確認と、臨床応用への発展

これらを総合的に評価し、腎性貧血の病態と貧血治療により腎保護作用を期待できる患者群を同定し、新たな腎性貧血治療薬としての可能性を探索する。

4. 研究成果

平成 29 年度に産休取得し、平成 20 年 12 月より研究を再開した。予定していた解析を進めることができず、1 年間の延長申請を行った。

マウスの腎尿細管周皮細胞は、マウス腎臓から腎尿細管周皮細胞を単離培養する系は立ち上がったものの、選択的な培養が困難で継続を断念した。

CKD 患者約 2500 名を含む宮城長陵 CKD コホートを用いた解析を進め、日本人独自の貧血管理の実態を調査した。CKD 病期の進展とともにヘモグロビン値(Hb)は低下した。

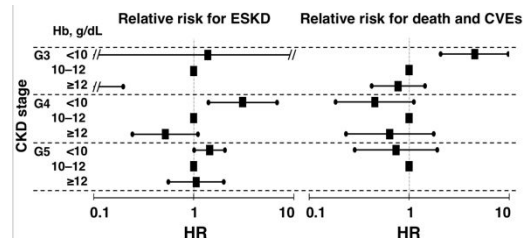
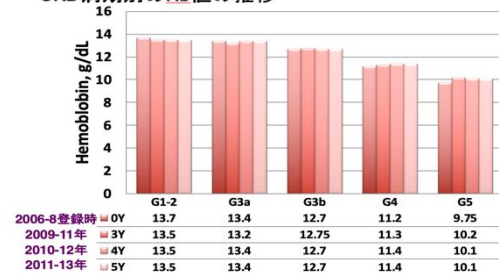
到達 Hb が日本腎臓学会のガイドラインの推奨レベルに到達しない Hb10 g/dL 未満の貧血群と、Hb 10-12 g/dL、Hb 12 g/dL 以上に分け CKD 進展度別に解析した。貧血群はいずれの CKD 病期においても臨床予後不良に繋がりが、貧血管理の重要性を改めて明らかにした。また CKDG4-5 期では末期腎不全の、G3 期では脳心血管病・死亡の発症と有意に相関することを示した。更に欧米の報告とは異なり、Hb 12 g/dL 以上や Hb 13 g/dL 以上の高い Hb 値でも予後不良に繋がらなかった。(Yamamoto T, et al. Clin Exp Nephrol.)

また、75 歳以上の高齢者や血清アルブミン値 4 g/dl 未満の消耗状態にある患者において低栄養が貧血および予後に関連した。

栄養指標 GNRI と Hb 値は有意に相関する。EPO 抵抗性やフェリチンは栄養不良があるほど高値となり、慢性炎症や尿毒症物質の蓄積が関与する。

タンパク結合型の尿毒症物質や各種サイトカインのうち、糖化の最終糖化産物 (AGEs) 生成過程で生じる中間体(methylglyoxal:MG、3-deoxyglucosone:3DG)

CKD病期別のHb値の推移



GNRIとの相関	ρ	P
ERI	-0.6545	<.0001
ferritin	-0.2649	<.0001
Hemoglobin	0.2808	<.0001
Albumin	0.9220	<.0001
Creatinine	0.2709	<.0001
Indoxyl sulfate	0.3527	0.0103
p-CS	0.3215	0.0201

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

1. Akiu M, Yamamoto T, Miyazaki M, Watanabe K, Fujikura E, Nakayama M, Sato H, Ito S. Using Sepsis-3 criteria to predict prognosis of patients receiving continuous renal replacement therapy for community-acquired sepsis: A retrospective observational study. *Renal Replacement Therapy* 4:37. 2018 <https://doi.org/10.1186/s41100-018-0182-7>
2. Narumi K, Sato E, Hirose T, Yamamoto T, Nakamichi T, Miyazaki M, Sato H, Ito S. (Pro)renin receptor is involved in mesangial fibrosis and matrix expansion. *Sci Rep.* 8:16. 2018; doi: 10.1038/s41598-017-18314-w. PMID: 29311647
3. Iwai T, Miyazaki M, Yamada G, Nakayama M, Yamamoto T, Satoh M, Sato H, Ito S. Diabetes mellitus as a cause or comorbidity of chronic kidney disease and its outcomes: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol.* 22, 328-336, 2018. doi: 10.1007/s10157-017-1451-4. Epub 2017 Jul 27.
4. Sato H, Umemura K, Yamamoto T, Sato H. Interstitial nephritis associated with ulcerative colitis in monozygotic twins *BMJ Case Rep.* 2017. doi:10.1136/bcr-2016-218346
5. Yamamoto T, Miyazaki M, Nakayama M, Yamada G, Matsushima M, Sato M, Sato T, Taguma Y, Sato H, Ito S. Impact of hemoglobin levels on renal and non-renal clinical outcomes differs by chronic kidney disease stages: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol.* 20:595-602. 2016. doi: 10.1007/s10157-015-1190-3. Epub 2015 Oct 30.

[学会発表](計18件)

1. 山本多恵、藤倉恵美、福士太郎、吉田舞、加藤政子、中道崇、佐藤博、伊藤貞嘉、宮崎真理子 導入期の身体機能は生命予後に影響する、第63回日本透析医学会学術集会総会、2018/6/28 (一般口頭)
2. 山本多恵、宮崎真理子、中山昌明、山田元、佐藤博、伊藤貞嘉：透析導入前死亡リスクは低栄養状態の高齢者CKDで増加する：宮城良陵CKD研究、第61回日本腎臓学会学術総会、2018/6/10 新潟 (一般口頭)
3. 山本多恵、中山昌明、宮崎真理子、伊藤貞嘉：CKD患者の厳格降圧に降圧下限域はあるか、シンポジウム「日本発の大規模臨床試験を考える：SPRINT試験を踏まえて」第40回日本高血圧学会総会、愛媛 2017/10/22 (招集講演)
4. 宮崎真理子、山本多恵、藤倉恵美、吉田舞：大学病院血液浄化療法部の特徴をいかしたキャリアパス：共催シンポジウム3 透析導入期の貧血管理と心合併症、第62回日本透析医学会総会、横浜 2017/06/17 (招集講演)
5. 宮崎真理子、山本多恵、山田元、伊藤貞嘉：腎性貧血と臨床予後：宮城良陵CKD研究：第62回日本透析医学会総会共催シンポジウム、横浜 2017/06/17 (招集講演)
6. 山本多恵、宮崎真理子、渡邊公雄、山田元、中道崇、佐藤博、中山昌明、伊藤貞嘉：高齢者CKDにおける血圧と利尿薬使用の臨床予後との関連：良陵CKD研究、第60回日本腎臓学会学術総会、仙台 2017/05/28 (一般口頭)
7. 山本多恵：CKD患者の腎機能進行に関わる臨床パラメーターの影響；第7回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会、ワークショップ2「社会復帰のための腎臓リハビリテーションのあり方・保存期腎不全の治療」；2017/2/18-19 つくば、つくば国際会議場 2017/2/19 (招集講演)
8. Tae Yamamoto, Gen Yamada, Mariko Miyazaki, Masaaki Nakayama, Toshinobu Sato, Hiroshi

Sato, Sadayoshi Ito: Infection As A Major Cause Of Death In Japanese Elderly Chronic Kidney Disease: The Gonryo Stud , the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2016 Annual Meeting, November 15-20 in Chicago, シカゴ, 11/19/2016 (ポスター)

9. 山本多恵、宮崎真理子、山田元、中道崇、佐藤博、佐藤壽伸、中山昌明、伊藤貞嘉：高齢者腎臓病患者の血圧管理状況と臨床予後；第 39 回日本高血圧学会総会 シンポジウム 2「高齢者高血圧の病態と治療」；2016 年 9 月 30 日：仙台、仙台国際センター（シンポジウム、一般公募）
10. 山本 多恵、感染症の動向：教育セミナー「透析医療と感染症」；第 43 回東北腎不全研究大会；2016/8/27；仙台、東北文化学園大学（招集講演）
11. 山本 多恵、腎性貧血と臨床予後:宮城良陵 CKD 研究；第 59 回日本腎臓学会学術総会 サテライトシンポジウム「コホート研究」；平成 28 年 7 月 2(土):ホテルメトロポリタン盛岡（招集口演）
12. 市岡智子、山本多恵、藤倉恵美、加藤政子、斉藤有希、宮崎真理子. 導入期患者の身体機能と栄養代謝指標～当院の新規 HD 導入患者の実態～；第 4 回日本腎不全栄養研究会学術集会・総会；2016/6/25-26；神戸、神戸国際会議場（一般口演）
13. 山本多恵、宮崎真理子、中山昌明、山田元、松島雅人、佐藤博、伊藤貞嘉.高齢者 CKD 患者の死因:宮城良陵 C K D 研究(Cause of death in Japanese chronic kidney disease patients aged over 65 years old: The Gonryo study) . 高齢者 CKD 患者の死因：宮城良陵 C K D 研究. 第 59 回日本腎臓学会学術総会；2016/06/18：横浜、パシフィコ横浜（一般口演）
14. 山本多恵、中山恵輔、中道 崇、佐藤 博、森 建文、伊藤貞嘉、村田弥栄子、加藤政子、齋藤有希、佐々木俊一、小松亜紀、菅原克幸、宮崎真理子：導入期透析患者におけるインピーダンス値を利用した適正体重設定：第 60 回日本透析医学会学術集会総会 2016/6/26-28 横浜、パシフィコ横浜（ポスター発表）
15. Tae Yamamoto, Emi Fujikura, Mariko Miyazaki, Maho Akiu, Takashi Nakamichi, Takefumi Mori, Hiroshi Sato, Sadayoshi Ito. Physical function at dialysis initiation, and the association with nutrition and muscle. Free Communication ;2016/04/22 (Fri), XVIII International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease.(18th ICRNM) & 1st World Renal Nutrition Week：第 18 回国際腎と栄養代謝学会(第一回世界腎と栄養週間)：沖縄、沖縄コンベンションセンター（一般口演）
16. Tae Yamamoto, Mariko Miyazaki, Masaaki Nakayama, Gen Yamada, Masato Matsushima, Hiroshi Sato, Sadayoshi Ito. Malnutrition is a critical risk factor for clinical outcomes in Japanese elders with chronic kidney disease: the Gonryo study: Poster Discussion; 2016/04/21 (Thu), 18th ICRNM & 1st World Renal Nutrition Week：第 18 回国際腎と栄養代謝学会(第一回世界腎と栄養週間)：沖縄、沖縄コンベンションセンター（Poster）
17. Tae Yamamoto, Mariko Miyazaki, Masaaki Nakayama, Gen Yamada, Masato Matsushima, Hiroshi Sato, Sadayoshi Ito.: Clinical outcomes in Japanese chronic kidney disease patients aged over 65 years: a report from the Gonryo study. ASN Kidney Week 2015, November 3-8 in San Diego, CA, USA（Poster）
18. 山本多恵、村田弥栄子、中山恵輔、中道崇、加藤政子、斉藤有希、佐々木俊一、小松亜紀、菅原克幸、佐藤博、森建文、伊藤貞嘉、宮崎真理子.導入期透析患者におけるインピーダンス値を利用した適正体重設定. 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会：2015 年 6 月 26 日：名古屋（ポスター）

〔図書〕(計3件)

1. 山本多恵、佐藤 博：1章. CKD の疫学、Q3 40歳未満の若年 CKD 患者の腎予後は近年改善しましたか？ Q4 中高年 CKD 患者の腎予後は近年改善しましたか？：腎臓専門医のための CKD 診療 Q&A 山縣邦弘、岡田浩一、斎藤知栄 編集、2018、東京医学社
2. 山本 多恵 伊藤 貞嘉:CKDのリスクはすべて同じか？ 糖尿病性腎症,腎硬化症vs原発性糸球体腎炎、特集 心血管リスクとしてのCKDの重要性を考える：Heart view 20巻10号,956-963, 2016、メディカルビュー社
3. 中山昌明、田中健一、山本多恵、宮崎真理子、菅野厚博、佐藤壽伸：高齢腎不全患者の保存療法—その徹底と限界．臨床透析 32： 41-48, 2016

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：阿部 高明

ローマ字氏名：Abe Takaaki

所属研究機関名：東北大学大学院

部局名：医工学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁): 80292209

(2)研究協力者

研究協力者氏名：宮崎 真理子

ローマ字氏名：Miyazaki Mariko

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。