

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：16401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15331

研究課題名(和文)急性腎障害でのミトコンドリアとインフラマゾームの調整による新規治療法の開発

研究課題名(英文)Regulation of mitochondrial function for protection of acute kidney

研究代表者

寺田 典生 (TERADA, Yoshio)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：30251531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：現在、透析療法に至っている患者数は、全国で31万人を越え、特に急性腎障害は、近年発症頻度が高まっている。65歳以上の高齢者では入院患者の13.5%にAKIが発症し、CKDに移行し易いことを私たちは報告した。私たちは、AKIにおけるミトコンドリア障害、特にマイトファジーの役割に関する成果を報告した。Heat shock protein beta-1 (HSPB1) が腎臓におけるオートファジーに関与することを示した(PlosOne 2015)。今後、安全性の高いアミノ酸(ALA)のミトコンドリア保護作用および、AKIの予防作用を解析し新規薬理作用の解明と臨床応用を目指す

研究成果の概要(英文)：Acute kidney injury (AKI), often resulting from ischemic, toxic, and septic insults, is a common disorder with a high morbidity and mortality. The major morphologic changes in ischemic AKI include the effacement and loss of the proximal tubule brush border, patchy loss of tubular cells, areas of focal proximal tubular dilation, apoptosis, necrosis, and inflammation. We showed that HSPB1 expression increased during oxidative stress in AKI. Incremental HSPB1 expression increased autophagic flux and inhibited apoptosis in renal tubular cells. These results indicate that HSPB1 upregulation plays a role in the pathophysiology of AKI.

研究分野：腎臓内科

キーワード：尿細管 腎不全 オートファジー マイトファジー

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初の平成 27 年には、透析療法に至っている患者数は、全国で 31 万人を越え、糖尿病の増加、高齢化が加わり、さらに透析患者の増加が予想される。特に急性腎障害は、患者の高齢化などにより発症頻度は高まっており、IUC 入院患者の 30%で発症するといわれている。急性腎障害をおこした場合長期的な腎機能低下と生命予後の低下が起こる。この急性腎障害の病態解明と対策をはかった。

2. 研究の目的

本研究では、尿細管細胞の再生を検討することにより、腎機能の回復を目標とする。急性腎障害をおこした場合長期的な腎機能低下と生命予後の悪化が起こる。Thioredoxin-interacting protein (TXNIP)は Thioredoxin と結合し酸化ストレスを調整する蛋白であり、申請者は AKI で TXNIP が亢進し、インフラマゾームが活性化することを見だし、TXNIP 欠損マウスでの AKI の予後が改善することを見出している。本研究計画では AKI の病態解明に関してミトコンドリア代謝、TXNIP 遺伝子を含めた基礎研究を展開する。また尿細管細胞のミトコンドリア機能の保持およびミトコンドリアのオートファジー / マイトファジー (Mitophagy, mitochondrial autophagy)の調整を検討することにより、腎機能の保護、回復・再生を目標とする。

3. 研究の方法

急性腎障害(AKI)が発症した場合約 3 割は腎機能が回復するがその機序は不明な点多い。申請者は AKI における尿細管の『dedifferentiation (脱分化)』という概念を提唱したが、その脱分化の起こる前提として、尿細管細胞がアポトーシスを惹起する事

を防止する機序を、ミトコンドリアの機能保護と、マイトファジー系の尿細管保護・再生への関与を含めて検討する。TXNIP 遺伝子改変マウスなども駆使し、また AKI の症例での腎生検検体のオートファジー/マイトファジーの検出と、臨床的な意義への検討もする。

具体的な目標としては下記の 3 点の検討を腎尿細管細胞とモデル動物、臨床検体でおこなう。

- 1) TXNIP-KO マウスを用いたミトコンドリアの機能障害とインフラマゾームの AKI への関与。
- 2) TXNIP-KO マウス, GFP-LC3-TG マウスを使用したオートファジー/マイトファジー系への関与。
- 3) AKI 腎生検検体でのオートファジー検出、および血中/尿中 TXNIP 測定とその意義の検討。

4. 研究成果

今回の基盤研究では、腎臓におけるオートファジーやミトコンドリアのオートファジーであるマイトファジー (Mitophagy) について急性腎障害での役割について検討し報告した。申請者は AKI で TXNIP が亢進し、インフラマゾームが活性化することを見だし、TXNIP 欠損マウスでの AKI の予後が改善する実験結果も得た。オートファジーを誘導し、ミトコンドリアの保護作用のある安全な薬剤があれば、急性腎障害の新規の薬剤となる可能性があり、その候補として ALA (5-aminolevulinic acid) の腎保護作用とそのメカニズムについて検討を加え報告した。ラットを用いたシスプラチン腎障害モデルで ALA と鉄を経口投与すると Cr, BUN の上昇が顕著に軽減され、AKI 防止効果を有することを見いだした。組織学的検討でも尿細管の障害は抑制され、ALA は尿細管障害を軽減することを報告した。また Heat shock

protein beta-1 (HSPB1) が腎臓におけるオートファジーに関与することを示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 17 件)

Hattori M, Iwano M, Sako M, Honda M, Okada H, Akioka A, Kawasaki Y, Kiyomoto Y, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Maruyama S, Mastuo S: Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services: a nationwide survey in Japan. Clin Exp Nephrol. 20(6):918-925, 2016. DOI: 10.1007/s10157-016-1231-6. (査読有)

Shimamura Y, Taniguchi Y, Yoshimatsu R, Kawase S, Yamagami T, Terada Y. : Granulomatous periostitis and tracheal involvement in sarcoidosis. Rheumatology (Oxford), 55(1):102, 2016. DOI: 10.1093/rheumatology/kev319 (査読有)

Shimamura Y, Taniguchi Y, Hamada-Ode K, Inoue K, Fujimoto S, Terada Y. : Polyarteritis nodosa confined to the breasts associated with polyenthesitis. Mod Rheumatol 26(1):159-160, 2016. DOI: 10.3109/14397595.2015.1031720 (査読有)

Taniguchi Y, Nishikawa H, Karashima T, Yoshinaga Y, Fujimoto S, Terada Y. : Frequency of reactive arthritis, uveitis, and conjunctivitis in Japanese patients with bladder cancer following intravesical BCG therapy: A 20-year, two center retrospective study. Joint Bone Spine 2016, S1297-319X(16)30169-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.014. (査読有)

Taniguchi Y, Nishikawa H, Nakayama S, Amano E, Terada Y. : Clinical implications of ultrasonography in monitoring disease activity of relapsing polychondritis. Rheumatology (Oxford) 55(7): 1250, 2016. doi: 10.1093/rheumatology/kew219. (査読有)

Usui J, Yamagata K, Imai E, Okuyama H,

Kajiyama H, Kanamori H, Kaneko S, Kono E, Sakai Y, Sakai N, Sakamaki Y, Taniguchi Y, Nakai K, Nishiwaki H, Hirata S, Yamaya H, Tsuruoka S, Terada Y, Yokoyama H, Wada T, Narita I.: Clinical practice guideline for drug-induced kidney injury in Japan 2016: digest version. Clin Exp Nephrol 20(6): 827-31, 2016. DOI: 10.1007/s10157-016-1334-0. (査読有)

Tamura E, Taniguchi Y, Nishiyama M, Yatabe T, Inoue K, Arakawa Y, Mori M, Ikezoe T, Terada Y, Fujimoto S. : A case of malignancy-induced lactic acidosis having difficulty with diagnosis. Nippon Naika Gakkai Zasshi. 105(6): 1041-8, 2016. (査読有)

Takata T, Takahashi A, Taniguchi Y, Terada Y, Sano S. : Detection of asymptomatic enthesitis in psoriatic patients: An onset of psoriatic arthritis? J Dermatol 43(6):650-654, 2016. DOI: 10.1111/1346-8138.13212 (査読有)

Taguchi T, Karashima T, Terada Y. : Adrenal and thyroid metachronous metastases from renal cell carcinoma. Endocrine 53(1):335-6, 2016. DOI: 10.1007/s12020-015-0815-3 (査読有)

Taguchi T, Sugimoto T, Terada Y. : Cystic parathyroid adenoma with intracystic haemorrhage. Endocrine 52(2):399-400, 2016. Doi: 10.1007/s12020-015-0743-2. (査読有)

Taniguchi Y, Ogata K, Yoshimatsu R, Yamagami T, Terada Y. : Polyarteritis nodosa of the iliopsoas muscle. Arthritis Rheumatol 67(9):2426, 2015. DOI: 10.1002/art.39206 (査読有)

Hamada-Ode K, Taniguchi Y, Kimata T, Kawaguchi Y, Shimamura Y, Kuwana M, Fujimoto S, Terada Y. : High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rapidly progressive interstitial pneumonitis accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis. Eur J Rheumatol 2:83-85, 2015. DOI: 10.5152/eurjrheum.2015.0076

(査読有)

Yatabe T, Taniguchi Y, Nishiyama M, Inoue K, Ikezoe T, Fujimoto S, Terada Y, Yokoyama M. : Lactic acidosis and asymptomatic hypoglycaemia due to plasmablastic lymphoma. *Anaesth Intensive Care* 43(3):416-417, 2015. (査読有)

Matsumoto T, Urushido M, Ide H, Ishihara M, Hamada-ode K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Taguchi T, Horino T, Fujimoto S, Terada Y: Small Heat Shock Protein Beta-1 (HSPB1) Is Upregulated and Regulates Autophagy and Apoptosis of Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury. *PLoS one*, 10(5): e0126229, 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0126229 (査読有)

Taguchi T, Takao T, Terada Y: Natural progression of a sporadic pheochromocytoma over 15 years. *Endocrine*. 49 (2) 572-3, 2015. DOI: 10.1007/s12020-014-0431-7 (査読有)

Taguchi T, Nakajima H, Terada Y: Graves dermopathy and acropachy: *Endocrine*. 49 (1): 296-7, 2015. DOI: 10.1007/s12020-014-0389-5 (査読有)

小笠原佑記、中山修一、西山 充、岩崎泰正、岡崎瑞穂、次田 誠、田口崇文、辛島 尚、執印太郎、寺田典生: 副腎皮質腺腫を合併した巨大後腹膜神経鞘腫の 1 例. *ACTH Related Peptides* 2015, 26: 90-92. (査読有)

[学会発表] (計 9 件)

Nishikawa H, Arima N, Matsumoto T, Shimamura Y, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujimoto S, Terada Y: Interleukin(IL) -36 Axis Is Modulated in Mice Acute Kidney Injury Model and Human Urine. *ASN(American Society of Nephrology) Kidney Week 2016 Annual Meeting*, Nov.15-20, 2016, Chicago, USA.

Matsuura M, Nishikawa H, Maeda N, Matsumoto T, Shimamura Y, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Terada Y: Fibroblast Growth Factor21 Is Increased in CKD Patients and React with Protein Restriction. *ASN (American Society of Nephrology)*

Kidney Week 2016 Annual Meeting, Nov.15-20, 2016, Chicago, USA.

Nojima S, Matsumoto T, Takahashi K, Nishikawa H, Shimamura Y, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujimoto S, Terada Y: Function of Renal Tubular Cells and Prognosis of Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury. *ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2016 Annual Meeting*, Nov.15-20, 2016, Chicago, USA

Horino T, Hatakeyama Y, Kataoka H, Matsumoto T, Shimamura Y, Inoue K, Terada Y, Okuhara Y: Epidemiological Study on the AKI-CKD Communication: A Single-Center Retrospective Database Analysis. *ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2016 Annual Meeting*, Nov.15-20, 2016, Chicago, USA.

Nishikawa H, Taniguchi Y, Matsumoto T, Hamada-Ode K, Inoue K, Horino T, Fujimoto S, Terada Y: The Relationship Between Serum Cholinesterase, Number of Organ Involvement and Fibrotic Markers in Japanese Patients with IgG4-Related Disease. *ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2015 Annual Meeting*, Nov 3-8, 2015, San Diego, USA.

Maeda N, Matsumoto T, Hamada-Ode K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Fujimoto S, Terada Y: Role of Thioredoxin-Interacting Protein(TXNIP) in Mitochondrial Function of Renal Tubular Cells in Ischemia Reperfusion Injury AKI Model. *ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2015 Annual Meeting*, Nov 3-8, 2015, San Diego, USA.

Osakabe Y, Matsumoto T, Hamada-Ode K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Fujimoto S, Terada Y: PNUITS(Phosphatase 1 Nuclear-Targeting Subunit) Is Down-Regulated in Acute Kidney Injury and Aging, and Regulates Cell Cycle, Fibrosis, DNA Damage of Renal Tubular Cells: A Longitudinal

Follow-Up Study. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2015 Annual Meeting, Nov 3-8, 2015, San Diego, USA.

Horino T, Hatakeyama Y, Kataoka H, Matsumoto T, Hamada-Ode K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Terada Y: Incidence of Acute Kidney Injury Among Patients with Chronic Kidney Disease ; A Single-Center Retrospective Database Analysis. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2015 Annual Meeting, Nov 3-8, 2015, San Diego, USA.

Matsumoto T, Hamada-Ode K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Fujimoto S, Terada Y: Small Heat Shock Protein Beta-1(HSPB1) Is Upregulated and Regulates Mitophagy and Apoptosis of renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2015 Annual Meeting, Nov 3-8, 2015, San Diego, USA.

〔図書〕(計 3件)

緒方巧二, 松本竜季, 大出佳寿, 島村芳子, 井上紘輔, 谷口義典, 堀野太郎, 寺田典生: 高齢者の慢性腎臓病(CKD). 高齢者外来診療 スーパー総合医 259-266, 中山書店 2015.

島村芳子, 松本竜季, 大出佳寿, 緒方巧二, 井上紘輔, 谷口義典, 堀野太郎, 寺田典生: 急性腎不全から急性腎障害へのパラダイムシフト. 特集 集中治療室(ICUとCCU)における急性腎障害(AKI) ICUとCCU Vol.39(1)2015.

井上紘輔, 寺田典生: 5. 急性腎障害(AKI)の最新知識. 特集・最新の腎疾患診療とその展望: 医療ジャーナル 5月号 Vol.51(5) 1331-1335, 2015.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺田 典生 (TERADA, Yoshio)
高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授
研究者番号: 30251531