

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11070

研究課題名(和文)急性腎障害後に持続するサルコペニアの成因および治療法の解明

研究課題名(英文)Analyses of causes and treatment for persistent sarcopenia after AKI

研究代表者

加藤 明彦 (KATO, AKIHIKO)

浜松医科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60324357

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、AKIによる骨格筋萎縮と身体機能の低下に対し、AKI発症早期からの運動+栄養介入効果を検証した。右腎摘後、マウス左腎に15分間の虚血・再灌流侵襲を加え、ペアフィーディングして骨格筋の組織学的および生理学的な変化を調べた。虚血7日目において、前脛骨筋の筋量、筋線維横断面積および筋線維内のミトコンドリア含有の低下とともに、身体機能の低下を認めた。AKI発症後に毎日30分の運動と分岐鎖アミノ酸の経口補充により、骨格筋量および身体機能の低下は改善し、骨格筋のミオスタチンおよびarrogen-1 mRNAの発現亢進の抑制、Aktリン酸化およびPGC-1 mRNA発現低下の回復を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性腎障害(AKI)から回復しても筋力や身体機能低下が持続し、要支援・要介護状態へ移行する。現在、院内発症AKIは年々増えており、AKI発症後のサルコペニアは長期的な日常生活活動度(ADL)、生活の質(QOL)の低下、ひいては生命予後の悪化に関与する可能性がある。

本研究により、AKI発症によるサルコペニアには骨格筋タンパクの合成低下、分解亢進およびミトコンドリア機能異常が関与し、AKI発症早期からの運動と分岐鎖アミノ酸の補充によりサルコペニアを予防できることが明らかとなった。今後、集中治療領域の早期栄養リハビリテーションを推進する上で、重要な基礎的データと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined whether early intervention with treadmill exercise and branched-chain amino acids (BCAA) can prevent AKI-induced muscle wasting and reduced physical performance in mice. Unilateral 15 min ischemia-reperfusion injury was induced in contralateral nephrectomized mice, and muscle histological and physiological changes were assessed under pair-feeding. The mice exercised for 30 min each day and received oral BCAA for 7 days after AKI insult. By day 7, ischemic AKI significantly decreased the wet weight, myofiber cross-sectional area, and central mitochondrial volume density of the anterior tibialis muscle and significantly reduced maximal exercise time. Regular exercise and BCAA prevented AKI-induced muscle atrophy and low physical performance by suppressing myostatin and atrogen-1 mRNA upregulation and restoring reduced phosphorylated Akt and PGC-1 mRNA expression in the muscle.

研究分野：腎臓内科

キーワード：急性腎障害 サルコペニア 有酸素運動 分岐鎖アミノ酸 ペアフィーディング ミオスタチン 栄養リハビリテーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

臨床の場では、急性腎障害 (AKI) から回復して集中治療室 (ICU) から退室しても、筋力や身体機能低下が持続することがしばしば経験される。特に高齢者では、AKI から回復しても要支援・要介護状態へ移行してしまう場合がある。現在、院内発症 AKI は年々増えており、特に高齢者において合併しやすいため、AKI 発症後の骨格筋萎縮や身体機能低下は長期的な日常生活活動度 (ADL)、生活の質 (QOL) の低下、ひいては生命予後の悪化に關与する可能性がある。しかし、AKI による骨格筋萎縮の成立機序は明らかでなく、介入方法も見つかっていない。

2. 研究の目的

本研究では遠隔臓器に障害を及ぼす「腎虚血・再灌流モデル」を用いて、AKI のピーク期および回復後における骨格筋量および筋蛋白の合成および分解機序を比較し、以下の4つの「問い」について検討する。

- 1) AKI 発症後の骨格筋萎縮の時間的経過
- 2) 骨格筋萎縮に筋蛋白の分解亢進、合成低下のいずれが關与するのか？
- 3) AKI 回復後の骨格筋萎縮に対し治療介入できるか？

3. 研究の方法

雄性 C57BL/6J マウスを用い、右腎摘をして14日後に側腹切開から右腎門部に15分間の虚血・再灌流障害を加え、虚血性 AKI を作成した。虚血後7日目まで偽手術群とペアフィーディングして食事摂取量を同一にしたうえで、トレッドミル装置を用いた最大耐容運動時間、両側前脛骨筋の総重量、筋組織所見 (光顕および電顕) および筋合成に關与するミオスタチン、atrogen-1 および peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α (PGC-1 α) の mRNA 発現、およびリン酸化 Akt (p-Akt) 発現を調べた。

さらに、AKI マウスに AKI 誘発後から7日間にわたり、1日30分間のトレッドミル運動および分岐鎖アミノ酸を経口投与し、骨格筋量、最大耐容運動時間、組織像、筋代謝マーカーについて評価した。

4. 研究成果

(1) ペアフィーディングで食事摂取量を同一にしたにもかかわらず、15分間の腎虚血・再灌流障害によって AKI マウスは偽手術マウスと比較し、有意に前脛骨筋の骨格筋量が減少しており、筋線維横断面積およびミトコンドリアの減少を認め、最大耐容運動時間が短縮していた。また、骨格筋内のミオスタチンおよび atrogen-1 の mRNA 発現は AKI 誘発後1日目から有意に上昇し、PGC-1 α の mRNA 発現は有意に低下した。

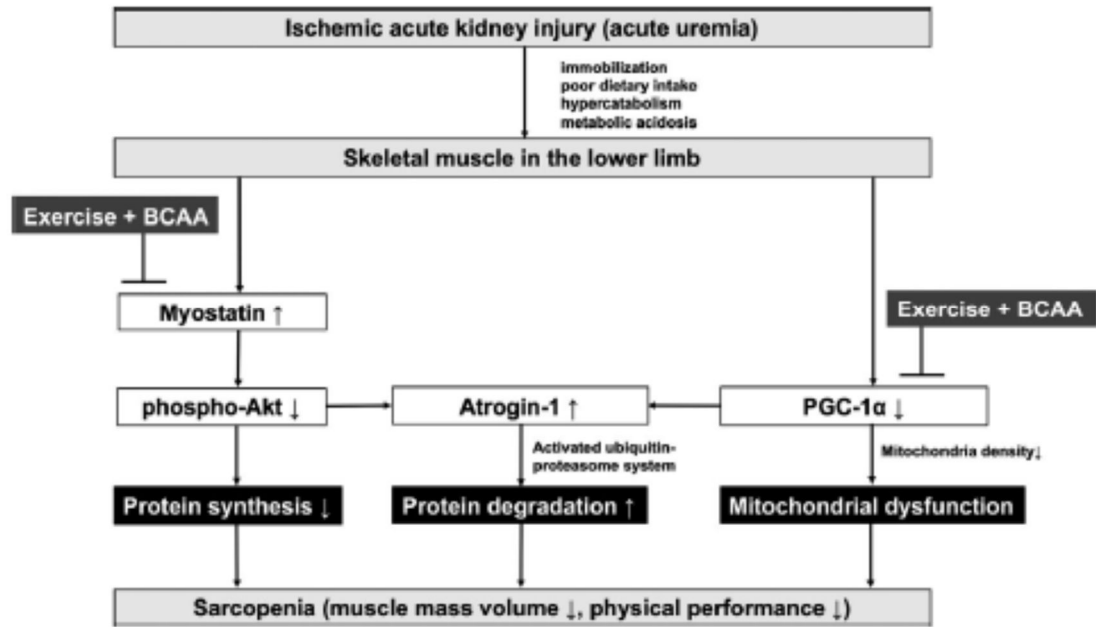
(2) AKI 後の運動 + BCAA 補充により、前脛骨筋総重量は増加し (36.8 \pm 2.01 vs. 40.8 \pm 2.91 mg, $p < 0.01$)、骨格筋線維横断面積の増大 (975 \pm 118 vs. 1,230 \pm 251 μm^2 , $p < 0.05$)、電顕で観察した骨格筋線維内のミトコンドリア占有面積の増加 (1.59 \pm 1.14 vs. 6.19 \pm 2.43 %, $p < 0.01$) および最大許容歩行時間の延長 (727 \pm 193 vs. 1,071 \pm 116 秒, $p < 0.01$) を認めた。

(3) 運動 + BCAA 投与により、AKI 発症7日目のミオスタチンおよび atrogen-1 の mRNA 発現亢進は低下し、PGC-1 α の mRNA は正常レベルまで回復した。

(4) 以上の結果を図1にまとめる。本研究により、AKI 後のサルコペニアには骨格筋タンパクの合成低下および分解亢進、ミトコンドリア機能異常が關与し、定期的な運動と BCAA 補充を組み合わせることで予防できることが明らかになった。

参考文献 : Nagata S, Kato A, Isobe S, Fujikura T, Ohashi N, Miyajima H, Yasuda H. *Physiol Rep.* 2020 Aug;8(16):e14557.

図 1. 虚血性 AKI における骨格筋萎縮の成立機序と運動 + 栄養介入の効果



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤倉 知行 (Tomoyuki Fujikura) (00444349)	浜松医科大学・医学部附属病院・助教 (13802)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関