

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15990

研究課題名（和文）腹膜透析患者のカルニチン補充療法とAGEsを介した腹膜機能障害抑制効果の解明

研究課題名（英文）Carnitine replacement therapy for peritoneal dialysis patients ameliorate peritoneal dysfunction caused by AGEs

研究代表者

伊藤 佐久耶（Ito, Sakuya）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：90748485

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000 円

研究成果の概要（和文）：カルニチン欠乏症と腹膜透析患者における腹膜機能障害との関係を明らかにすることを目指した。当院における28人の腹膜透析患者を登録し、その後無作為にカルニチン投与群と非投与群に振り分けた。カルニチン投与群において、腹膜機能と皮膚AGEsの改善効果は認められなかったが、興味深いことにカルニチン投与群においては有意に残存腎機能が温存された。また尿中L-FABPと血清過酸化脂質が、カルニチン非投与群と比較して減少した。さらに、カルニチン投与群では尿量と尿中L-FABPの間に有意な負の相関関係が観察された。カルニチン投与は、ミトコンドリア機能を改善することにより残存腎機能を温存した可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹膜透析患者における残存腎機能は、腹膜透析継続期間や生命予後に影響する最も重要な因子である。しかしながら、現在残存腎機能を温存する薬剤はRAS阻害剤を除いて報告はない。本研究では、腹膜透析患者におけるカルニチン欠乏を改善することで、尿中L-FABPの低下や血清過酸化脂質の低下を伴っていた。カルニチン補充療法は、ミトコンドリア障害を改善することで、脂質代謝異常を介した酸化ストレスを改善し、残存腎機能を温存に繋がったと考えられる。本研究は腹膜透析患者における腹膜透析継続期間のみではなく、生命予後に影響する可能性がある重要な研究結果であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We aimed to clarify the relationship between carnitine deficiency and peritoneal dysfunction in peritoneal dialysis (PD) patients. We enrolled 28 PD patients in this study. After that, it was randomly divided into the carnitine administration group and the carnitine non-administration group. We did not find the effect of improving peritoneal function and cataneous AGEs in the carnitine administration group. But interestingly, residual renal function was significantly preserved in the carnitine administration group. urinary L-FABP and serum lipid peroxide were decreased in carnitine administration group compared with those in the carnitine non-administration group. In addition, significantly negative correlations between urine volume and urinary L-FABP were observed in carnitine administration group. L-carnitine administration might have reduced urinary L-FABP and serum lipid peroxide by improving mitochondrial dysfunction.

研究分野：腹膜透析

キーワード：腹膜透析 カルニチン欠乏 カルニチン補充療法 残存腎機能 腹膜機能 酸化ストレス ミトコンドリア機能障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カルニチンは長鎖脂肪酸をミトコンドリア内に誘導する物質であり、ミトコンドリアにおける長鎖脂肪酸の酸化、ATP産生に必須である。カルニチン欠乏症では、酸化障害によるミトコンドリア機能異常を来す。HD患者において遊離カルニチン濃度が組織終末糖化産物AGEs(advanced glycation end products)蓄積と負の相関を示し、カルニチン補充療法を6ヶ月行くと、組織AGEsレベルを有意に低下させることが報告されている。このことからカルニチン欠乏状態では、組織におけるAGEs産生が惹起されと考えられる。血液透析(HD)患者ではHDでの除去、腎での合成能低下、食事制限による摂取不足により慢性的なカルニチン欠乏状態となる。腹膜透析(PD)患者ではPDでのカルニチン喪失のみならず、尿中からの排泄も考慮する必要がある、カルニチン動態はHD患者とは異なるが、PD患者の詳細なカルニチン動態について検討したところ、PD患者では血清遊離カルニチン濃度は、排液中への遊離カルニチン喪失と腎での生合成低下により低下することを明らかにした。そのことからカルニチン欠乏によるミトコンドリア機能異常が腹膜AGEs蓄積を誘導し、腹膜機能障害に関与していると仮説を立てた。カルニチン欠乏と現在報告されている腹膜障害バイオマーカーとの関連を検討した結果、血清遊離カルニチン濃度と排液中IL-6濃度に負の相関関係を認めた。IL-6シグナリングは腹膜の炎症と血管内皮増殖因子(VEGF)を介した血管新生に関与し(JASN 28:1188-1199,2017)、腹膜障害を来することが知られている。組織へのAGEs蓄積が炎症を惹起する報告もあり、カルニチン欠乏症がAGEs蓄積を介し、腹膜の炎症に関与している可能性が考えられる。

2. 研究の目的

PDは優れた腎代替療法の一つであるが我が国のPD療方は広く普及していない。最大の原因は、ブドウ糖透析液による腹膜中皮細胞へのAGEs蓄積を主要因とする腹膜機能障害であり、長期PD療法を不可能にしている。腹膜機能障害の対策として、PD液中のカルボニルストレスを軽減する方法はこれまで数多く試みられたものの、未だPD療法の長期化には至っていない。先行研究でPD患者もPD排液中への喪失と残存腎機能低下によりカルニチン欠乏を来していることを明らかにし、PD患者におけるカルニチン補充療法が腹膜機能障害抑制を目的とした新たな治療ターゲットとなり得ると考えられた。そこでPD患者におけるカルニチン欠乏が腹膜AGEs沈着を介して腹膜機能障害に関与していると仮説を立て、カルニチン補充療法の腹膜保護効果とその詳細なメカニズムを解明することを目的とした。

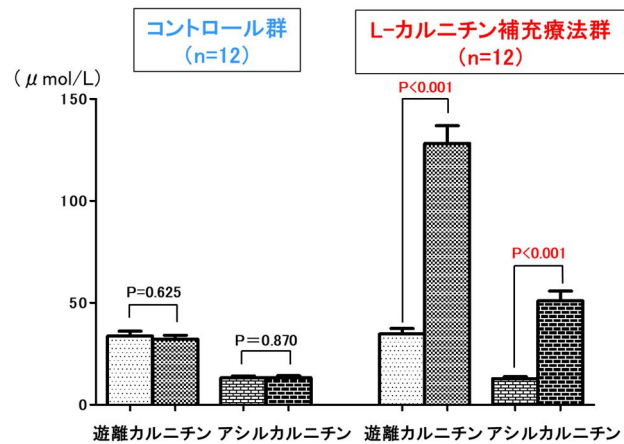
3. 研究の方法

前向き介入試験において、PD患者へのカルニチン補充療法が腹膜機能障害を抑制するかを明らかにした。久留米大学病院のPD患者28例を無作為にコントロール群(15例)とL-カルニチン投与群(13例)に割り付けた。L-カルニチン投与群は、エルカルチンFF[®]錠(250mg)3T3×毎食後に経口投与とし、6ヶ月間投薬した。腹膜機能検査(PET検査)、透析効率検査(ADEQUEST検査)を試験前後で評価した。また血清、尿、透析排液にて遊離カルニチン、アシルカルニチン、排液中CA125、IL-6、VEGFなど評価し、PD患者の詳細なカルニチン動態と共に腹膜機能評価を行った。

4. 研究成果

(1)L-カルニチン補充療法とカルニチン動態

試験前の血清遊離カルニチン、アシルカルニチン濃度に差は認めなかったが、半年後L-カルニチン投与群とコントロール群の比較では、L-カルニチン投与群で有意なカルニチン濃度の上昇を認めた。

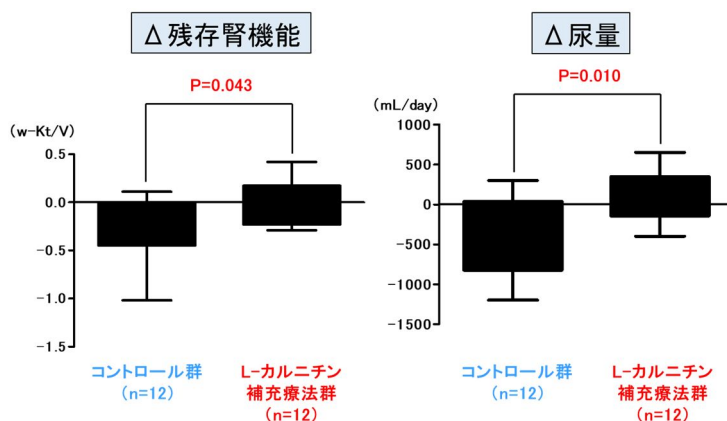


(2)L-カルニチン補充療法と腹膜機能

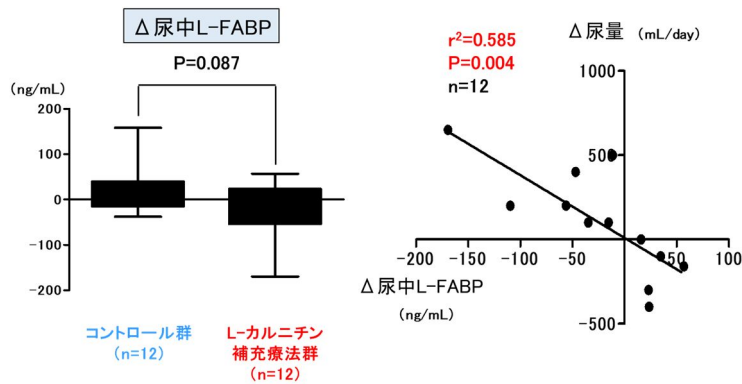
試験前の腹膜機能評価として、PET 検査を行ったが、コントロール群と L-カルニチン投与群において腹膜機能に差は認めなかった。L-カルニチン補充療法 6 か月後の結果では、排液中のカルニチン濃度の著明な上昇を認めたが、PET 検査では腹膜機能改善は認めなかった。また排液中の腹膜障害マーカーである CA125、IL-6、VEGF の評価を行ったが、コントロール群と比較し、差を認めなかった。AGEs の評価として、試験前後において皮膚 AGEs 測定を行ったが、AGEs も改善は認めなかった。

(3)L-カルニチン補充療法と残存腎機能

当初の計画において、L-カルニチン補充療法の腹膜機能障害改善効果を検討したが、残念ながら効果は認められなかった。しかしながら、ベースラインにおいて遊離カルニチン値と残存腎機能において、有意な正の相関関係がみられた($r^2=0.144$ 、 $p=0.043$)。カルニチン補充療法が残存時機能を温存する可能性が考えられ、試験後の結果にて 残存 Kt/V および 尿量は L-カルニチン投与群 (-0.02 ± 0.22 、 99.2 ± 316.2 mL)、コントロール群 (-0.26 ± 0.32 、 -367.1 ± 473.3 mL) と、L-カルニチン投与群で有意に残腎 Kt/V および尿量ともに温存された ($p=0.043$ 、 $p=0.010$)。



また、L-カルニチン投与群はコントロール群と比較し、尿中 L-FABP が低下傾向 (-24.1 ± 65.0 ng/mL、 19.5 ± 53.7 ng/mL; $p=0.087$) であり、尿量と L-FABP に有意な負の相関を認めた ($p=0.004$ 、 $r^2=0.585$)。また L-カルニチン投与群では、過酸化脂質である血中 LP0 も有意に改善していた ($p=0.007$)。L-カルニチン投与は酸化ストレス軽減から残存腎機能を温存しうる可能性が示唆された。



腹膜透析患者における残存腎機能は、腹膜透析継続率のみでなく、生命予後に影響を与える最も重要な因子であることが報告されている。現時点では、残存腎機能を温存する薬剤で報告されているものは、RAS 阻害剤のみであり、本研究結果は非常に有意義な結果であると考えられる。

(4)カルニチン欠乏と異所性脂肪沈着

カルニチントランスポーターである OCTN2 機能異常を呈した全身性カルニチン欠乏マウス(JVS マウス:Juvenile Visceral Steatosis マウス)の腎臓組織において、Oil-red O 染色を施行したところ、ワイルドタイプと比較し、JVS マウスの腎臓には多量の異所性脂肪沈着が認められた。また、その異所性脂肪沈着は L-カルニチン投与において著明に改善を認めた。L-カルニチン投与は、腎臓におけるミトコンドリア機能を改善し、脂肪酸代謝に大きく関与する可能性がある。今後は、腎臓のカルニチン欠乏状態における脂肪酸代謝とカルニチンの効果において更なる研究をすすめる予定である。

参考文献

- 1 . Rusan Catar, et al., IL-6 Trans-Signaling Links Inflammation with Angiogenesis in the Peritoneal Membrane. J Am Soc Nephrol 28(4), 1188-1199, 2017.
- 2 . Takeki Adachi, et al., Decreased Serum Carnitine Is Independently Correlated With Increased Tissue Accumulation Levels of Advanced Glycation End Products in Haemodialysis Patients. Nephrology(Carlton) 17(8), 689-694, 2012.
- 3 . Fukami K, et al., Potential Inhibitory Effects of L-carnitine Supplementation on Tissue Advanced Glycation End Products in Patients With Hemodialysis. Rejuvenation res16(6),460-466, 2013.
- 4 . Hiromichi Suzuki, et al., Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker, Valsartan, on Residual Renal Function in Patients on CAPD. Am J Kidney Dis43(6), 1056-1064, 2004.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Sakuya Ito
2. 発表標題 The kinetics and role of carnitine fractions in patients undergoing peritoneal dialysis
3. 学会等名 ERA-EDTA（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤 佐久耶
2. 発表標題 L-カルニチン補充療法は腹膜透析患者における残存腎機能を温存する
3. 学会等名 日本腹膜透析医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakuya Ito
2. 発表標題 L-carnitine supplementation preserves residual renal function in patients undergoing peritoneal dialysis
3. 学会等名 ASN（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakuya Ito
2. 発表標題 Effect of L-carnitine supplementation on residual renal function in peritoneal dialysis patients
3. 学会等名 APCM-ISPDP（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----