

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08277

研究課題名(和文) 小児重症急性腎障害の病態解析と新規治療法の開発～生体マーカーを基軸として～

研究課題名(英文) Biopathological analysis and novel therapy development for pediatric severe acute kidney injury

研究代表者

塚原 宏一 (Tsukahara, Hirokazu)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：90207340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：小児ICUで管理される重症患者は容易に急性腎障害あるいは急性腎不全を発症する。今回の研究では、多臓器障害、心臓発生異常、呼吸器・アレルギー疾患、川崎病、IgA血管炎、腎結石症など腎臓合併症を呈しえる疾患を有する小児患者を対象に、生体応答で中核をなすレドックス制御(酸化ストレス・ニトロ化ストレス)、血管内皮機能の特異的生体マーカー計測によって検討した。これらの疾患において、それらが原疾患や合併症によって複合的に障害されていること、その病態生理の解明と継続的な生体マーカー計測が新たな治療方略につながる事が結論された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感染性、炎症性、腫瘍性疾患はいつに及ばず、呼吸器、消化器、腎血管、内分泌、代謝性疾患などにおいても、“酸化ストレス”は基本病態である。各疾患は急速進行性でも、慢性遷延性でも組織・臓器を廃絶に導く危険性を伴うが、これを防ぐ有効な手段として酸化ストレスの制御は重要である。一方、病状悪化を抑えながら組織・臓器を保護し再生させるためには、“血管内皮機能”を保持することも必要である。今回の3年間の研究では、この方面に特化した研究成果として一定の進展が見られた。

研究成果の概要(英文)：Critically ill pediatric patients are likely to present with acute kidney injury (AKI) or acute renal failure (ARF). In this project, we have obtained data on the use of specific biomarkers of oxidative/nitrosative stress and endothelial function in the pathogenetic mechanisms involved in multiple organ failure, cardiac defects, respiratory/allergic diseases, Kawasaki disease, IgA vasculitis, and renal stone disease. AKI/ARF might develop in these diseases. Reactive oxygen/nitrogen species contribute to the progression and amplification of the pathophysiological responses related to the diseases. Future breakthroughs in this field may provide a promising therapeutic strategy for the prevention and treatment of AKI/ARF in the pediatric patients.

研究分野：医学

キーワード：活性酸素 活性窒素 急性腎障害 細胞機能修飾薬 酸化ストレス 集中治療 多臓器障害 レドックス

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年、危急・難治の病態、疾患の管理においては基礎病態による障害作用だけでなく、それにより攪乱された「生体応答」による有害作用を制御することも重要と考えられるようになった。このような方策により、急速進行性病態では進行抑制、完全治癒、慢性遷延性病態では寛解導入、合併症抑止も期待されるようになった。

塚原、宮原は腎臓・血管系の臨床および基礎研究をライフワークにしている。小児腎臓分野においても広い領域で重要な研究成果を挙げてきた。ヒトにおける「生体応答」で中核をなす血管内皮機能、レドックス制御（酸化ストレス・ニトロ化ストレス制御）において新規治療開発を目指した研究を精力的に行っている（文献：塚原宏一、レドックス UPDATE: ストレス制御の臨床医学・健康科学、「一酸化窒素、アルギニン代謝と酸化ストレス」「小児疾患におけるレドックス制御破綻」医学のあゆみ 2015）。そして、以上のそれぞれの研究において、特異的生体マーカーの計測を中心にすすめている。

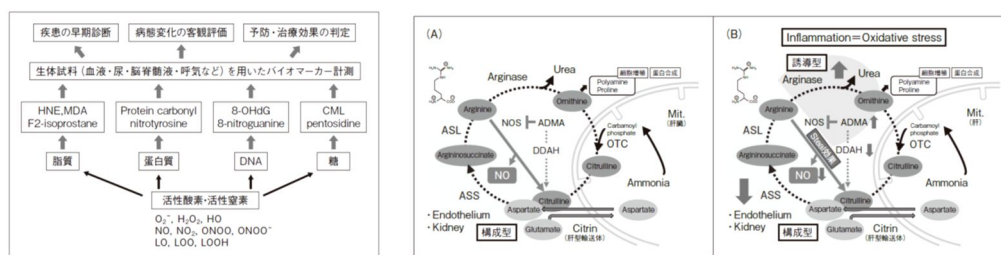
本研究の核心をなす学術的「問い」：早期のうちに AKI あるいは ARF の増悪や予後を判定できる特異的マーカーが設定され、それらが簡便に計測できるならば、患児の早期対応もテイラーメイドで侵襲度の低いものになり、その機能予後も改善し、医療資源の適正配分（通常入院 or 集中管理的的確な見極めなど）が可能になるかどうか、明らかにすることである。

2. 研究の目的

本研究の目的および学術的独自性と創造性：ここでは、本研究の中核をなす「生体マーカー」の計測、評価、応用の独創性と新規性を列挙する。

- ・低～非侵襲的に繰り返し検査できるので、特に小児医学・医療に適している。
- ・In vivo にて「生体応答」の観点より病因や病態を解析できるので、危急・難治疾患に対して数値を用いて生化学的に評価して、新しい疾患や病態を発見するのに役立つ。
- ・ヒト患者で長期に継続してモニターできるので、新規の効果的な治療法や予防法を開発するのに役立つ。
- ・動物モデルで同様の生体マーカーを計測して、ヒトでの結果と直接に比較検討できるので（マーカーを共用できる；サイトカインなどの蛋白の計測とは異なる“長所”である）ヒト患者で病因や病態をより深く理解すること、効果的治療法を開発することが容易になる。
- ・患者体液で生体応答レベルを評価できる迅速キットが臨床応用されれば、入院加療、集中管理、ICU 収容の的確な見極めに役立ち、医療経済での費用対効果比を改善できる。

本研究では、このような独創性や新規性を生かしながら、危急・難治の AKI あるいは ARF の病態生理解明と新規治療開発を目指したい。そして、可能ならば、小児医療の質の向上と医療費の節減に貢献することも目指したい。



3. 研究の方法

重症の AKI あるいは ARF は小児科領域の代表的な危急・難治疾患である。岡山大学病院「小児医療センター」は最重症の先天性心疾患（左心低形成症候群など）危急の感染・免疫疾患、難治の血液・腫瘍疾患などの患者に対して精力的に集中治療を行っており、国際的にも高いレベルの成果を挙げている。確かに、重症患者の生命予後は著明に改善しているが、一方、機能予後（QOL）のさらなる向上が常に求められているのが実態である。

本申請者は、細胞・組織機能の保持と再生を目指した有効な補助治療（adjunctive therapy）を開発したいと考えている。このような患者においては、生体応答で中核をなす血管内皮機能、レドックス制御（酸化ストレス・ニトロ化ストレス制御）のそれぞれが原疾患や合併症によって複合的に障害されており、その病態生理の解明と継続的な生体マーカー計測が新

たな治療方略につながると、本申請者らは考えている。また、糸球体・尿細管機能の早期回復には血管内皮機能保持、血管再生促進も必須であると考えている。

4. 研究成果

酸化ストレスは、内部・外部刺激により生体内で活性酸素群 ROS（活性窒素 RNS も含む）が抗酸化システムで捕捉しきれないほど過剰に生じる状況である。酸化ストレス亢進は血管内皮障害と深く関連する。血管内皮での一酸化窒素（NO）生成は生体のレドックス環境を保持するうえで必須である。酸化ストレス亢進は arginine を基質とする NO 合成を抑制し、内因性 NO 合成酵素阻害因子である asymmetric dimethylarginine（ADMA）の生成を刺激する。急速進行性疾患、慢性遷延性疾患ではしばしば酸化ストレスが増幅され、生体の構造や機能が酸化劣化を受けて、組織障害が不可逆的に進展する。

これらの疾患の治療、管理において酸化ストレスを制御することが重要である。そのためには酸化ストレスの病態生理、それへの防御機制を把握し、特異的マーカーを用いて患者の酸化ストレス環境を非～低侵襲的に評価することが必要である。小児医療の現場で実施される種々の治療は酸化ストレス制御を目指すものでもあるが、今後は“レドックス”に関連してより特異性の高い細胞機能修飾薬が開発され、それらが重症疾患への集学治療の中に組み込まれていくことが期待される。

2019 年度の研究成果は以下のとおりである。(1) 多臓器障害により集中治療病棟に入院になった小児患者の予後予測 (J Intensive Care. 2019) (2) 小児重症心臓発生異常症の予後予測と適切治療 (Cardiol Young. 2019; Pediatr Int. 2019) (3) IgA 血管炎の病態生理と特殊治療 (Rheumatol Int. 2019)

2020 年度の研究成果は以下のとおりである。(1) 母乳栄養の食物アレルギーへの効果 (Allergol Int. 2020) (2) 正期産児の健康状態と神経発達についての大規模研究 (J Pediatr. 2020) (3) ACTH 療法の腎結石形成の病態生理 (Pediatr Int. 2020) (4) HPS の多臓器障害 (Pediatr Int. 2020) (5) 重症心臓発生異常症の予後予測と適切治療 (Pediatr Cardiol. 2021)

2021 年度の研究成果は以下のとおりである。(1) HMGB-1 の炎症増幅効果と抗 HMGB-1 抗体の新規治療への応用 (Inflamm Res. 2021) (2) アレルギー疾患・呼吸器疾患における酸化ストレス増強と新規治療への応用 (Children. 2021; Antioxidants. 2021) (3) 川崎病の病態生理 (Pediatr Res. 2021) (4) 早産児の晩期循環虚脱の病態生理 (Acta Medica Okayama. 2021) (5) カルシウム・マグネシウム・リン異常、尿路結石の病態生理と管理 (周産期医学. 2022; 小児内科. 2021)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Namba T, Tsuge M, Yashiro M, Saito Y, Liu K, Nishibori M, Morishima T, Tsukahara H	4. 巻 70(10-12)
2. 論文標題 Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody suppressed hyper-permeability and cytokine production in human pulmonary endothelial cells infected with influenza A virus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inflamm Res	6. 最初と最後の頁 1101-1111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00011-021-01496-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H	4. 巻 19;8(11)
2. 論文標題 Current Insights into Atopic March	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Children (Basel)	6. 最初と最後の頁 1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/children8111067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi A, Namba T, Matsumoto N, Tamai K, Nakamura K, Nakamura M, Kageyama M, Kubo T, Tsukahara H, Yorifuji T	4. 巻 Oct 8
2. 論文標題 Preterm birth and Kawasaki disease: a nationwide Japanese population-based study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatr Res	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-021-01780-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi A, Tsuge M, Miyahara N, Tsukahara H	4. 巻 28;10(10)
2. 論文標題 Reactive Oxygen Species and Antioxidative Defense in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antioxidants (Basel)	6. 最初と最後の頁 1537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox10101537	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okamura T, Washio Y, Watanabe H, Nakanishi H, Uchiyama A, Tsukahara H, Kusuda S	4. 巻 75(4)
2. 論文標題 Association Between Eosinophilia and Late-onset Circulatory Collapse in Preterm Infants: A case-Control Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Med Okayama	6. 最初と最後の頁 505-509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/62403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto N, Yorifuji T, Nakamura K, Ikeda M, Tsukahara H, Doi H	4. 巻 69
2. 論文標題 Breastfeeding and risk of food allergy: A nationwide birth cohort in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 91-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.08.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamai K, Yorifuji T, Takeuchi A, Fukushima Y, Nakamura M, Matsumoto N, Washio Y, Kageyama M, Tsukahara H	4. 巻 20
2. 論文標題 Associations of Birth Weight for Gestational Age with Child Health and Neurodevelopment among Term Infants: A Nationwide Japanese Population-Based Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Pediatr	6. 最初と最後の頁 135-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpeds.2020.06.075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyahara H, Akiyama T, Hasegawa K, Akiyama M, Oka M, Kobayashi K, Tsukahara H	4. 巻 62(5)
2. 論文標題 Laboratory changes during adrenocorticotrophic hormone therapy associated with renal calcified lesions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 587-592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14158. PMID: 31957090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuge M, Miyamoto M, Miyawaki R, Kondo Y, Tsukahara H	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Hemophagocytic lymphohistiocytosis complicating invasive pneumococcal disease: a pediatric case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Pediatr	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12887-020-1915-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto D, Washio Y, Hatayama K, Okamura T, Watanabe H, Yoshimoto J, Tsukahara H	4. 巻 1
2. 論文標題 Head circumference in infants with non-opiate-induced neonatal abstinence syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CNS Spectr	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S1092852920001522	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanamitsu K, Yorifuji T, Ishida H, Fujiwara K, Washio K, Shimada A, Tsukahara H	4. 巻 42(6)
2. 論文標題 Clinical Factors Affecting the Dose Conversion Ratio from Intravenous to Oral Tacrolimus Formulation among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ther Drug Monit	6. 最初と最後の頁 803-810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000793	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 塚原宏一、馬場健児、鷲尾洋介、大野直幹.	4. 巻 -
2. 論文標題 酸化ストレスと酸化ストレスマーカーの知識	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Technology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujiwara K, Shimizu J, Tsukahara H, Shimada A.	4. 巻 39
2. 論文標題 Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and immunoglobulin-A vasculitis: a report of Japanese sibling cases and review of the literature.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rheumatol Int.	6. 最初と最後の頁 1811-1819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00296-019-04404-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukushima Y, Baba K, Kondo M, Kurita Y, Eitoku T, Shigemitsu Y, Hirai K, Tsukahara H, Iwasaki T, Kasahara S, Kotani Y, Otsuki S.	4. 巻 61
2. 論文標題 Balloon atrial septostomy in hypoplastic left heart syndrome with restrictive atrial septum.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Int.	6. 最初と最後の頁 339-344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13716.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurita Y, Baba K, Kondo M, Eitoku T, Kasahara S, Iwasaki T, Ohtsuki S, Tsukahara H.	4. 巻 29
2. 論文標題 Clinical outcomes after the endovascular treatments of pulmonary vein stenosis in patients with congenital heart disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiol Young.	6. 最初と最後の頁 1057-1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S1047951119001495.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Knaup E, Nosaka N, Yorifuji T, Tsukahara K, Naito H, Tsukahara H, Nakao A; JaRPAC Study Group.	4. 巻 7
2. 論文標題 Long-stay pediatric patients in Japanese intensive care units: their significant presence and a newly developed, simple predictive score.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Intensive Care.	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-019-0392-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔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	宮原 宏幸 (Miyahara Hiroyuki) (00807654)	岡山大学・大学病院・医員 (15301)	

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
---------	---------