

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08712

研究課題名(和文)慢性腎臓病の動脈硬化進展におけるNAD代謝産物の役割

研究課題名(英文)The role of NAD metabolites in progression of arteriosclerosis in chronic kidney disease

研究代表者

神田 武志 (KANDA, TAKESHI)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授

研究者番号：80317114

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：メチオニン代謝の中間代謝物であるホモシステイン(Hcy)の血中濃度の上昇が慢性腎臓病における心血管イベントの危険因子のひとつである。また、NAD代謝産物の変容が肥満・糖尿病などの生活習慣病発症に関与することが報告されている。NAD代謝とメチオニン代謝を触媒するニコチンアミド-N-メチル基転移酵素(NNMT)がHcyの血中濃度を規定する因子であることが示唆されていた。本研究によりNNMT過剰発現マウスではHcyの血中濃度は著明に増加したものの、NNMT欠損マウスではHcyの産生に影響がなく、慢性腎臓病におけるHcyの上昇にはNNMT以外のメチルトランスフェラーゼの関与が推定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病の心血管イベントの抑制には高血圧、脂質異常症、糖尿病などの古典的危険因子やCa・Pの管理が重要であり、これまでのところ特異的な治療法は存在しない。現在NNMTの阻害薬の開発が進められ、NAD基質であるNMN・NAM投与の治験が行われており、本研究により基礎的なデータを提示することが可能となった。

研究成果の概要(英文)：Elevated blood levels of homocysteine (Hcy), an intermediate metabolite of methionine metabolism, are one of the risk factors for cardiovascular events in chronic kidney disease. In addition, it has been reported that alteration of NAD metabolites is involved in the development of lifestyle-related diseases such as obesity and diabetes. It has been suggested that nicotinamide-N-methyltransferase (NNMT), which catalyzes NAD and methionine metabolism, is a factor that regulates blood levels of Hcy. In this study, NNMT-overexpressing mice shows markedly increased blood levels of Hcy, but NNMT-deficient mice had no effect on Hcy production.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病 動脈硬化 NAD代謝

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病では末期腎不全進展のリスクだけではなく、心血管イベントが増加することが報告され(Am J Kidney Dis 1998)、慢性腎臓病患者の約半数では末期腎不全に至る前に心血管合併症を引き起こす事が知られている (Lancet 2010)。多くの観察研究から慢性腎臓病における血中ホモシステイン濃度の上昇と動脈硬化進展の関連が示唆されている (JASN 2005)。しかし、葉酸、VitB12、VitB6 を用いたホモシステイン低下療法は慢性腎臓病患者の心血管イベントを改善することはできず (JAMA 2007、 BMJ 2012)、ホモシステインの動脈硬化に対する直接効果は否定的である。よって、慢性腎臓病における高ホモシステイン血症は心血管イベントリスクの単なるマーカーであることが示唆されており、ホモシステインの慢性腎臓病の動脈硬化進展における意義は不明である。

NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) は代謝酵素反応に関わり、酸化・還元反応における主要な補酵素である。NAD が Sirt1 や Sirt3 などの長寿遺伝子サーチュインを活性化し様々な蛋白を脱アセチル化することにより老化・肥満・糖尿病などの病態を改善することが Nature, Cell などの一流誌に近年次々と報告されている。また、NAD の基質である NMN(nicotinamide mononucleotide)や NAM (nicotinamide) (代謝マップ 図1左)を外因性に投与することにより、マウスの生存期間が延長し、肥満、糖尿病等の病態を改善することが報告され (総説 Cell Metabolism 2018)、生活習慣病の治療ターゲットとして注目され治験が進行中である。末期腎不全では尿毒症物質として NAD の最終代謝産物 N'-methyl-2-pyridone-5-carboxamide (2py), N'-methyl-2-pyridone-5-carboxamide (4py)の血中濃度が上昇することが知られているが(Kidney Int 2003) (図1下)、NAD 代謝産物の慢性腎臓病に意義については未だ明らかとはなっていない。

ホモシステインは必須アミノ酸のメチオニンから生成されるアミノ酸である(図1右)。メチオニンはS-アデノシルメチオニン (SAM) となり、SAM はほとんどのメチル化酵素の共通基質としてメチル化反応に使用され、S-アデノシルホモシステイン (SAH) となり、さらにホモシステインに加水分解される (図1)。このメチオニン代謝と NAD 代謝を触媒するメチル化酵素が NNMT (Nicotinamide N-methyltransferase)である (図1中央)。本研究では末期腎不全患者で NAD 代謝の最終代謝産物である 2py, 4py の血中濃度が増加することからその代謝酵素である NNMT に着目した。

2. 研究の目的

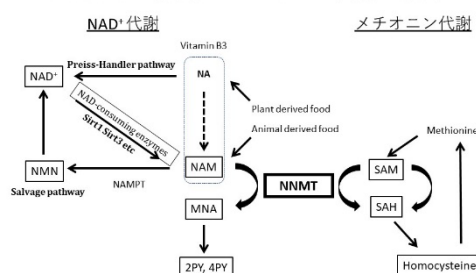
NNMT 発現上昇に伴って生じるメチオニン並びに NAD 代謝異常が慢性腎臓病の動脈硬化促進に寄与することを明らかとすることを目的とした

3. 研究の方法

NNMT 過剰発現マウス、NNMT 欠損マウスを用いて血中 NAD 代謝産物、ホモシステイン、心血管系の影響を検討する。

4. 研究成果

図1 NAD代謝とメチオニン代謝
NNMTはNAD代謝とメチオニン代謝を触媒する



まず申請者らはヒト慢性腎臓病の病理所見で eGFR の低下に伴い、尿細管・間質での NNMT の発現が亢進していることを見出した。さらに慢性腎臓病患者約 150 例の検討では eGFR の低下に伴い、NNMT の上流の物質で長寿遺伝子サーチュインを活性化する NMN、NAM の血中濃度が低下し、下流の 2 PY、4 PY の血中濃度は増加し、血中ホモシステイン濃度と正に相関する事を見出した。以上より高ホモシステイン血症の本態は NNMT 活性上昇による NAD 代謝異常によるのではないかと考えられた。NNMT は肝臓、腎臓において強く発現しており in vivo における NNMT の関与を検討するため、遺伝子発現マウスを用いて検討を行った。NNMT 過剰発現マウス、NNMT 欠損マウスにてホモシステインの動態に対して検討を行い、NNMT 過剰発現マウスでは著名なホモシステインの血中濃度の増加を示した。一方予想に反して NNMT 欠損マウスでもホモシステインの産生が認められた。NNMT はホモシステインとともに NAD 代謝にも影響を与える。NNMT の慢性腎臓病における動脈硬化進展する意義を検討するため、NNMT 欠損マウスで NAD 代謝の検討を行った。NNMT 欠損マウスでは血中の nicotinamide(NAM)が有意に増加していた。NAM は肝臓、腎臓で産生され血中からの運搬を介して各組織の NAD 産生の基質となることが報告されているため (cell metabolism 2018) ,アデニン誘発慢性腎不全モデルを作成し NAD 代謝産物の濃度を検討した。このモデルマウスでは血管の石灰化から中膜肥厚等の動脈硬化をきたすことが報告されている (J Hypertens, 2013).sham 群では野生型、NNMT 欠損マウスでは有意な変化は認められなかったものの血中の NAM および NNO 値が NNMT 欠損マウスで有意に増加しており、NNMT の欠損によって 2 PY、4 PY への代謝が阻害されていることが明らかとなった。次に心血管系への影響を検討したが、心重量、動脈壁に関して NNMT 欠損と野生型に変化は認められなかった。以上より、NNMT により血中の NAD 代謝産物の濃度は調節されるが、ホモシステイン並びに心血管に与える影響は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Rina, Kanda Takeshi, Komatsu Motoaki, Itoh Tomoaki, Minakuchi Hitoshi, Urai Hidenori, Kuroita Tomohiro, Shigaki Shuhei, Tsukamoto Tasuku, Higuchi Naoko, Ikeda Minoru, Yamanaka Risa, Yoshimura Norito, Ono Takashi, Yukioka Hideo, Hasegawa Kazuhiro, Tokuyama Hirobumi, Wakino Shu, Itoh Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 The significance of NAD ⁺ metabolites and nicotinamide N-methyltransferase in chronic kidney disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-022-10476-6	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 該当する

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

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