

機関番号：21601

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590941

研究課題名 (和文) 生活習慣病を基礎とする慢性腎臓病抑制対策に関する基礎的検討

研究課題名 (英文) Common pathological background of chronic kidney disease and life-habit associated metabolic disorders

研究代表者

中山 昌明 (NAKAYAMA MASAOKI)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：60217940

研究成果の概要 (和文)：

生活習慣病と慢性腎臓病は心血管病の独立危険因子であるが、その共通病因については不明であった。本研究では、この原因の一つに、糖分解物であるメチルグリオキサールが、酸化細胞・組織障害メカニズムに関与している可能性を示した。さらに、その代謝や分解は核酸代謝に影響を与える可能性があることが示唆され、尿酸代謝との関連について作業仮説を提示した。

研究成果の概要 (英文)：

Chronic kidney disease (CKD) and life-style related metabolic disorders such as hypertension, and diabetes, are independent risk factors for excess cardiovascular events, however the common pathological mechanisms or causative molecules have remained to be addressed. The present study identified glucose degraded molecule – methylglyoxal as one of the candidates. Methylglyoxal induces cellular and organ damage by enhancing oxidative stress. Furthermore, it was suggested that the degraded process of methylglyoxal may facilitate purine metabolism, leading to uric acid production.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：腎臓学

1. 研究開始当初の背景  
慢性腎臓病は心血管病の独立危険因子であ

ることが確認される一方、慢性腎臓病患者が増加している背景には生活習慣病が濃厚に

関与していることが指摘されていた。

## 2. 研究の目的

慢性腎臓病と生活習慣病との間には共通の血管障害因子が関与するという作業仮説のもと、(1) 高血圧や糖尿病で指摘されているブドウ糖の酸化的代謝物であるメチルグリオキサールが慢性腎臓病でも増加しているか、(2) 臨床予後と関連しているか、(3) *vitro* で障害性が確認されるかについて検討した。

## 3. 研究の方法

- (1) メチルグリオキサールの測定法の確立：液体クロマトグラフィー質量分析器 (LC/MS 法) を用いて血液中のメチルグリオキサール濃度測定法を確立し、慢性腎不全、糖尿病、高血圧患者の血液を収集、測定を行った。
- (2) 各疾患と、腎機能、血管病変マーカー、血中メチルグリオキサールとの関連、患者予後との関連を検討した。
- (3) メチルグリオキサールとその酸化的分解物であるギ酸の細胞への影響について培養細胞を用いて検討した。

## 4. 研究成果

- (1) メチルグリオキサールの測定は、*o*-フェニレンジアミン誘導体化反応を行い安定物質に転換後 LC/MS 法にて測定を行った。その結果、血中メチルグリオキサールは、腎機能低下、糖尿病の有無、インスリン抵抗性と関連していた。
- (2) さらに、患者予後においては、糖尿病患者の内径動脈壁厚の進展、心血管系合併症発生と死亡と強く関連していることが確認された (表 1、図 1、図 2、図 3)。
- (3) メチルグリオキサールは培養細胞 (ヒト大動脈内皮細胞、ヒト組織球) に対して濃度依存性に酸化的障害を惹起した。一方、同物質の酸化的分解物であるギ酸は逆に濃度依存性に細胞バイアビリティを増加させ、これにはプリン代謝系が関与していた。すなわち、メチルグリオキサールの分解が亢進しているような状態では核酸代謝・尿酸代謝が促進される可能性が示唆された。  
以上の観察結果より、糖分解物であるメチルグリオキサールは生活習慣病と慢性腎臓病の共通の病因物質であり、酸化的細胞・組織障害に関与している。さらに、その代謝や分解は核酸代謝に影響を与える可能性があることが示唆された。

表 1

Table 2. The Correlation Between the Percentage Changes During the 5-Year Period of IMT, PWV, SBP, ACR, and eGFR and the MG and DG (Using Simple Linear Regression Analysis)

Variable				
Dependent	Independent	$R^2$	$r$	$P$
% change of IMT	MG	0.3932	0.6271	<0.01
	DG	0.0803	0.2835	NS
% change of PWV	MG	0.3246	0.5697	<0.01
	DG	0.001	0.0316	NS
% change of ACR	MG	0.0979	0.3129	<0.05
	DG	0.1787	0.4227	<0.01
% change of SBP	MG	0.257	0.5069	<0.01
	DG	0.0013	-0.0363	NS
% change of eGFR	MG	0.1294	0.3597	<0.01
	DG	0.0061	0.0781	NS

NS indicates not significant.

図 1

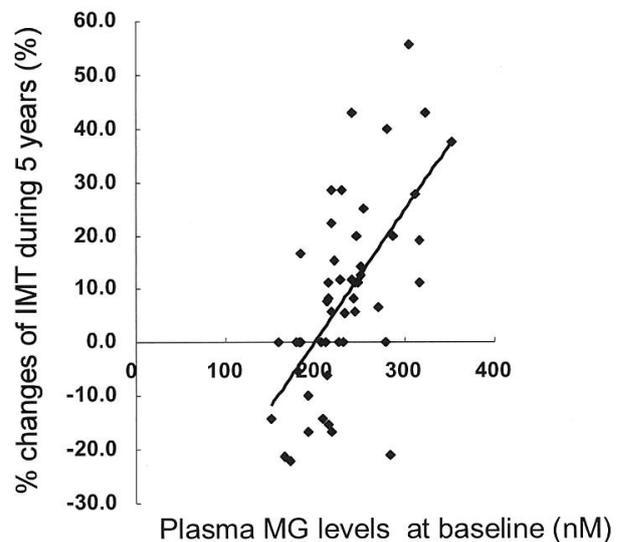


図 2

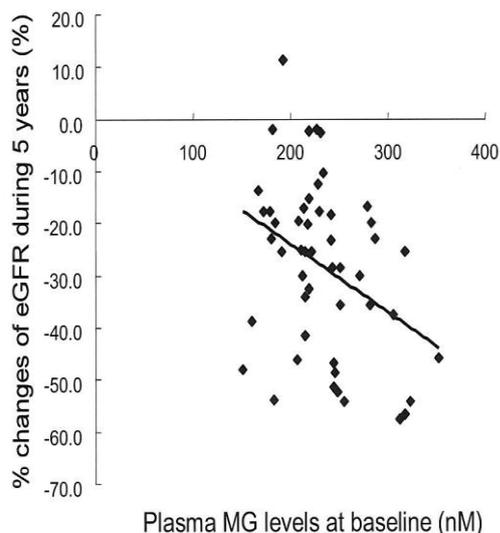
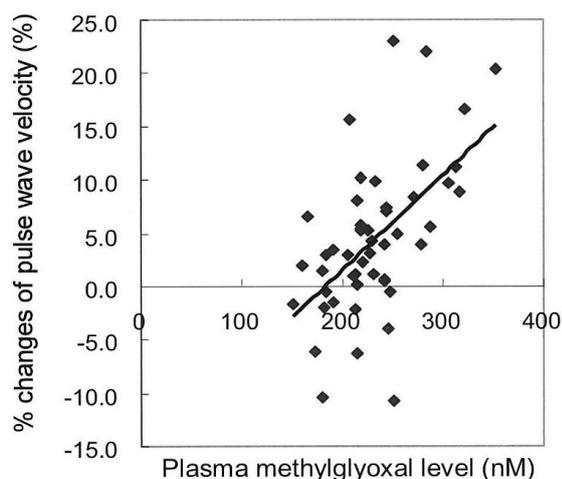


図 3



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 7 件)

- ① Koizumi K, Nakayama M, Zhu WJ, Ito S.  
characteristic effect of methylglyoxal and

its degraded product formate on viability of human histiocytes: A possible detoxification pathway of methylglyoxal. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407:426-431. (査読あり)

- ② Nakayama M, Sato T, Sato H, Yamaguchi Y, Obara K, Kurihara I, Sato K, Hotta O, Seino J, Miyata M, Akeuchi K, Nakayama K, Matsushima M, Otaka T, Kinoshita Y, Taguma Y, Ito S.  
Different clinical outcomes for cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease according to underlying renal disease: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol.* 2010 Aug;14(4):333-9. (査読あり)

- ③ Otani H, Kikuya M, Hara A, Terata S, Ohkubo T, Kondo T, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Kanno A, Terawaki H, Nakayama M, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Izumi S, Imai Y.  
Association of kidney dysfunction with silent lacunar infarcts and white matter hyperintensity in the general population: the Ohasama study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(1):43-50. (査読あり)

- ④ Ogawa S, Nakayama K, Nakayama M, Mori T, Matsushima M, Okamura M, Senda M, Nako K, Miyata T, Ito S.  
Methylglyoxal is a predictor in type 2 diabetic patients of intima-media thickening and elevation of blood pressure. *Hypertension.* 2010;56(3):471-6. (査読あり)

- ⑤ Miyazawa N, Abe M, Souma T, Tanemoto M, Abe T, Nakayama M, Ito S.  
Methylglyoxal augments intracellular oxidative stress in human aortic

endothelial cells, Free Radic Res,  
44(1):101-7, 2010. (査読あり)

⑥ Nakayama M, Nakano H, Hamada H,  
Itami N, Nakazawa R, Ito S. A novel  
bioactive haemodialysis system using  
dissolved dihydrogen (H<sub>2</sub>) produced by  
water electrolysis: a clinical trial,  
Nephrol Dial Transplant 25(9):3026-33,  
2010. (査読あり)

⑦ Guo Q, Mori T, Jiang Y, Hu C, Osaki Y,  
Yoneki Y, Sun Y, Hosoya T, Kawamata A,  
Ogawa S, Nakayama M, Miyata T, Ito S,  
Methylglyoxal contributes to the  
development of insulin resistance and  
salt sensitivity in Sprague-Dawley rats,  
J Hypertens, 27(8):1664-71, 2009. (査読  
あり)

[学会発表] (計 3 件)

- ① 加藤順一郎、中山昌明、伊藤貞嘉ら. メチルグリオキサールによる尿酸代謝の影響. 第 43 回日本痛風・核酸代謝学会総会 2010, 2. 25 大阪
- ② 中山昌明、佐藤壽伸ら. 宮城県腎疾患専門外来受診患者 3516 例の実態. 第 52 回日本腎臓学会学術総会 2009, 6. 3 横浜
- ③ キス、森建文、中山昌明ら. 慢性腎臓病の進展因子に対するメチルグリオキサールの役割. 第 52 回日本腎臓学会学術総会 2009, 6. 3 横浜

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中山 昌明 (NAKAYAMA MASA AKI)  
福島県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号：60217940

### (2) 研究分担者

佐藤 壽伸 (SATO TOSHINOBU)  
東北大学・病院・准教授  
研究者番号：50312583

### (3) 連携研究者

なし