

機関番号 : 37104

研究種目 : 基盤研究 (C)

研究期間 : 2008~ 2010

課題番号 : 20590969

研究課題名 (和文) 心腎連関における非対称性ジメチルアルギニンの役割の解明

研究課題名 (英文) Role of asymmetric dimethylarginine in cardio-renal syndrome

研究代表者

上田 誠二 (UEDA SEIJI)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号 : 80322593

研究成果の概要 (和文) :

慢性腎臓病 (CKD) 患者の心血管病 (CVD) の発症率や死亡率が高いことが明らかにされ、「心腎連関」なる概念が注目されてきている。血管内皮障害は動脈硬化の発症・進展に関与するばかりでなく、腎局所での内皮障害が尿蛋白の発症、腎障害の進展に関与することが明らかとなり、内皮障害は心腎連関を介在する重要な因子と想定されている。本研究では、この内皮障害の主因とされ、CKD 患者で著名に上昇する非対称性ジメチルアルギニン (ADMA) の CKD での動態、バイオマーカーとしての可能性、上昇機序、心腎連関病態における役割を検討した。CKD 患者の血漿 ADMA 濃度は CKD stage の進行に伴い上昇し、その上昇が独立して CVD のサロゲートマーカーである脈波伝播速度や左室重量係数や腎においては、慢性化病変である糸球体硬化や間質線維化と密接に関与していること、また ADMA が高い症例ほど年次 GFR 低下速度が速いことが明らかとなった。CKD 動物モデルを用いた検討では、ADMA の上昇機序として腎におけるその代謝酵素 DDAH の発現・活性低下が主因であることを見出し、DDAH の発現を増幅させると ADMA の蓄積を抑制し、血管内皮機能を改善させるばかりでなく、進行性の腎機能障害やアルブミン尿の増加が抑制できることが観察された。以上より、ADMA は CKD 患者で、その進行とともに上昇し、CVD や CKD の進展に密接に関与する新たな尿毒素であり、ADMA-DDAH 系を制御することが新たな CKD の治療戦略になることが期待される。

研究成果の概要 (英文) :

In recent years, increasing evidence has been shown that chronic kidney disease (CKD) is a strong cardiovascular risk factor, and therefore, the concept 'Cardio-Renal Syndrome (CRS)' is well recognized. One possible factor that could explain this link seems to be endothelial dysfunction (ED), which plays important roles in initiation and progression of atherosclerosis as well as progression of CKD. In this study, we investigated the roles of asymmetric dimethylarginine (ADMA), a causative factor for ED in CRS. In CKD patients, plasma levels of ADMA were increased as CKD stage progressed. Further, increased ADMA levels were significantly associated with PWV and LV mass index, surrogate markers for cardiovascular disease in these patients. In addition, ADMA levels were significantly related to the degree of glomerulosclerosis and interstitial fibrosis as well as annual reduction rates of GFR in biopsy-proven chronic glomerulonephritis patients. Animal models of CKD revealed that oxidative stress and/or ER stress-mediated dysregulation of DDAH, an enzyme for ADMA could account for ADMA elevation in CKD. Reduction of ADMA levels by DDAH gene transfer in CKD models not only ameliorated ED but also blocked the development of renal injury. ADMA is a potent endogenous NOS inhibitor and its accumulation may play important roles in ED, thereby contributing to the development and progression of cardiovascular disease and renal injury in patients with CKD. Countering of ADMA by enhancement of DDAH activity may be novel strategies or preventing the cardiorenal complications in patients with CKD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬

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：慢性腎臓病、心腎連関、酸化ストレス、ADMA

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎えた我が国においては、糖尿病や高血圧症などの生活習慣病の蔓延に伴い、末期腎不全患者数も年々増加の一途を辿っている。また、慢性腎臓病(CKD)患者の心血管病(CVD)の発症率や死亡率が高いことが明らかにされ、「心腎連関」なる概念が注目されてきている。血管内皮障害は動脈硬化の発症・進展に関与するばかりでなく、腎局所での内皮障害が尿蛋白の発症、腎障害の進展に関与することが明らかとなり、内皮障害は心腎連関を解く重要な鍵であることが明らかとなってきている。したがって、CKDの進展、その病態で多発するCVDを予防において、内皮機能を制御することが重要な治療戦略の一つになり得ると考えられる。申請者らはこの内皮障害の主因とされ、CKD患者で著名に上昇する非対称性ジメチルアルギニン(Asymmetric dimethylarginine: ADMA)に着目し研究を進めている。

2. 研究の目的

CKD患者での①ADMAの動態、CVDや腎障害進展に及ぼす影響を明らかにするための臨床研究、及び②CKD患者でADMAが上昇する分子機序を明らかにするための基礎研究を行った。

3. 研究の方法

①同意を取得した当院にて入院、外来通院中のCKD患者を対象に、ADMAとCKD stageや他の動脈硬化危険因子との関連、ADMAとCVDサロゲートマーカーやCKD進展速度との関連を検討した。また腎生検を行った症例では、ADMAと糸球体硬化や間質線維化などの腎組織障害との関連を検討した。②基礎研究では、CKDモデル動物(5/6腎摘、ストロプトゾシン誘発糖尿病モデル)で、ADMAの産生、代謝に関わる酵素群の発現・活性の変化を検討、また代謝酵素の発現を増幅させ、ADMAを低下させた場合の病態の関与を検討した。

4. 研究成果

①同意を取得した130名のCKD患者の解析では、CKD患者の血漿ADMA濃度はCKD stageの進行に伴い上昇することが明らかとなり、またその上昇が独立してCVDのサロゲートマーカーである脈波伝播速度や左室重量係数と関連することが明らかとなった(論文作成中)。また腎生検を施行した慢性糸球体腎炎患者においては、慢性化病変である糸球体硬化や間質線維化とADMAが密接に関与していること、またADMAが高い症例ほど年次GFR低下速度が速いことが明らかとなった(Fujimi-Hayashida A, Ueda S et al. Am J Nephrol. 2011)。以上のことから、ADMAはCKD患者で、その進行とともに上昇し、CVDやCKDの進展に密接に関与する新たな尿毒素であることが明らかとなった。

②基礎研究においては、CKDでのADMAの上昇機序として、その代謝酵素DDAHの発現・活性異常が関与していることを明らかにした。また、培養尿細管細胞を用い、その異常に酸化ストレスや小胞体ストレスが主因であることを見出した(論文投稿中)。さらにはCKDモデル動物のADMAを低下させると、内皮機能(論文投稿中)や腎障害が軽減することを見出し(Shibata R, Ueda S, et al. Nephrol Dial Transplant, 2009. Ueda S, et al. Life Sciences, 2009.)、ADMAが真に生理活性を持った尿毒素物質であることを明らかにした。以上より、ADMA-DDAH系を制御することが新たなCKDの治療戦略になることが期待される。

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9件)

- ① Fujimi-Hayashida A, Ueda S, Yamagishi S, Kaida Y, Ando R, Nakayama Y, Fukami K, Okuda S. Association of ADMA with severity of

- kidney injury and decline in kidney function in IgA nephropathy. *Am J Nephrol.* (査読有) 2011;33:1-6.
- ② **Ueda S**, Yamagishi S, Okuda S. New pathways to renal damage: Role of ADMA for retarding renal disease progression. *J Nephrol.* (査読有) 23; 377-386, 2010
- ③ **Ueda S**, Yamagishi S, Matsumoto Y, Kaida Y, Fujimi-Hayashida A, Koike K, Tanaka H, Fukami K, Okuda S. Involvement of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in glomerular capillary loss and sclerosis in a rat model of chronic kidney disease (CKD) *Life Sciences.* (査読有) 84: 853-856, 2009
- ④ Nakamura T, Sata E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y, **Ueda S**, Adachi H, Okuda S, Yamagishi S. Ezetimibe decrease serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and ameliorates renal injury in non-diabetic chronic kidney disease patients in a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res.*, (査読有) 60: 525-528, 2009
- ⑤ Nakamura T, Sata E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y, Yamada S, Shoji H, Takeuchi M, Matsui T, **Ueda S**, Adachi H, Okuda S, Yamagishi S. Circulating levels of advanced glycation end products (AGE) and interleukin-6 (IL-6) are independent determinants of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with septic shock. *Pharmacol. Res.*, (査読有) 60: 515-518, 2009
- ⑥ Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Ueda Y, Suzuki T, Yamada S, Takeuchi M, Fukami K, **Ueda S**, Adachi H, Matsui T, Okuda S, Yamagishi S. Positive association of serum levels of advanced glycation end products (AGEs) and high mobility group box-1 (HMGB-1) with asymmetric dimethylarginine (ADMA) in non-diabetic chronic kidney disease patients. *Metabolism.* (査読有) 58: 1624-1628, 2009
- ⑦ Shibata R, **Ueda S**, Yamagishi S, Kaida Y, Matsumoto Y, Fukami K, Hayashida A, Matsuoka H, Kato S, Kimoto M, Okuda S. Involvement of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in tubulointerstitial ischemia in early phase of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* (査読有) 24: 1162-1169, 2009
- ⑧ Yamagishi S, **Ueda S**, Nakamura K, Matsui T, and Okuda S. Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Diabetic Vascular Complications. *Curr Pharm Des* (査読有) 14: 2613-2618, 2008
- ⑨ Yoshida Y, Yamagishi S, Ueda S, Okuda S, Yamakawa R. Aqueous humor levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are positively associated with monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol.* (査読有) 92(1):93-4, 2008
- [学会発表] (計5件)
- ① **上田誠二** CKDの基盤病態としての血管内皮障害 第31回日本臨床薬理学会年会 (2010年12月1~3日、京都)
- ② **上田誠二** 心腎連関—そのリスクの評価と治療について— 第40回日本腎臓学会西部学術大会 (2010年10月8日~9日、和歌山)
- ③ **上田誠二** 心腎連関とADMA 第53回日本腎臓学会学術総会 (2010年6月16~18日、神戸)
- ④ **上田誠二**、山岸昌一、奥田誠也 心腎連関の新規バイオマーカーとしてのADMA 第39回日本腎臓学会西部学術大会 (2009年10月16日~17日、和歌山)
- ⑤ Hayashida A, **Ueda S**, et al. ADMA is a novel marker for renal tissue damage in patients with IgA nephropathy. The 4th International Meeting on ADMA (29 Aug, 2008, Bregenz, Austria)
- [図書] (計0件)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計0件)
- 名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:
- 取得状況 (計0件)
- 名称:

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上田誠二 (UEDA SEIJI)
久留米大学・医学部・准教授
研究者番号：80322593

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：