

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19302

研究課題名（和文）運動療法が慢性腎不全の尿毒症物質とuremic sarcopeniaに及ぼす影響

研究課題名（英文）Effect of exercise training on uremic toxin and uremic sarcopenia in chronic renal failure

研究代表者

山越 聖子（Yamakoshi, Seiko）

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：50868099

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：慢性腎臓病患者は病期の進行に伴い、尿毒症物質であるインドキシル硫酸が体内に蓄積し続ける。本研究では、腎不全モデルラットを用いて長期的運動がインドキシル硫酸の体内蓄積に及ぼす影響を検証した。CKDモデルラットにおける長期的運動は、高血圧、腎機能、腎傷害、腎酸化ストレスの改善を伴い、インドキシル硫酸の体内蓄積の増加を抑制した。CKDにおける運動療法は、体内の尿毒症物質蓄積の予防や治療法の一つとなり得ると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、CKD患者に対する長期にわたる包括的なプログラムとして腎臓リハビリテーションが提唱されているが、有効性の機序についての報告は少なくエビデンスが不十分である。本研究では、CKDラットにおいて運動が腎保護および尿毒症物質の体内蓄積抑制を示すことを明らかにした。今後、CKDモデルラットにおける運動による筋内尿毒素の蓄積やその機序についての詳細な検討を行うことで、CKD患者におけるuremic sarcopeniaの予防や新しい治療法の開発につながる可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：As the disease progresses, indoxyl sulfate, uremic toxin, continues to accumulate in the body of patients with chronic kidney disease.

The present study examined the effect of long-term exercise training on the accumulation of indoxyl sulfate in the body using a rat model of renal failure. Exercise training in CKD model rats was accompanied by improvements in hypertension, renal function, renal injury, and renal oxidative stress, and prevented increased accumulation of indoxyl sulfate in the body. These results suggest that exercise training in CKD may be one of the ways to prevent or treat the accumulation of uremic toxin in the body.

研究分野：運動分子生物学

キーワード：慢性腎臓病 運動療法 尿毒素 インドキシル硫酸 酸化ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD)は、種々の原疾患により腎機能低下や腎障害所見が慢性的に持続した状態であり、CKD が進行して末期腎不全に至ると、維持透析治療の導入が必要である。日本における維持透析導入患者数は年々増加の一途を辿っており、CKD の治療においては、その進行を防ぎ、透析導入を遅らせる有効な対策を立てることが急務である。

CKD は病期の進行に伴い、尿毒症物質が体内に蓄積する。尿毒症物質の中で最も毒性が強いインドキシル硫酸は、タンパク結合性が高いために透析で除去することが困難であり、透析導入中も CKD 患者の体内に蓄積し続ける。さらに体内に蓄積したインドキシル硫酸は筋細胞に蓄積して過剰な抗酸化応答を惹起し、進行性に筋萎縮を発症する uremic sarcopenia を引き起こすことが報告されている。uremic sarcopenia は CKD 患者に高頻度で合併し、死亡率を増加させる大きな要因である。CKD の治療として、薬物療法や、食事療法が行われるが、現時点でインドキシル硫酸の体内蓄積を直接的に改善する治療法はない。

## 2. 研究の目的

近年、CKD 患者への運動療法が提言されている一方でその有効性や機序についての報告は少数である。本研究では、CKD モデルラットを用いて長期的運動が腎障害やインドキシル硫酸の体内蓄積に及ぼす影響を検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

6週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットに6~7週齢時に5/6腎摘除 (Nx)もしくは偽手術 (Sham)を行い、5/6腎摘除ラットには10週齢時からトレッドミル運動を12週間実施した。運動介入中は2週間ごとに体重、収縮期血圧、24時間蓄尿による尿蛋白排泄量を測定した。

実験期間終了後、全血採血し、腎を摘出した。血液・尿パラメータ、血漿インドキシル硫酸濃度を測定し、イムノプロット法で腎皮質における酸化ストレス関連因子の発現、酸化ストレス活性および活性酸素種産生酵素活性を検討した。また腎組織像について、糸球体硬化指数や腎間質線維化を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 運動による体重、収縮期血圧、血液・尿パラメータへの影響

Sham 群と比較して、体重は Nx により有意に減少したが、運動トレーニングによる影響はなかった。Nx は収縮期血圧を有意に上昇させ、運動トレーニングは Nx による収縮期血圧の上昇を有意に抑制した。Nx は血漿クレアチニン、尿素窒素、尿蛋白排泄量を有意に増加させ、運動トレーニングはこれらの Nx による腎機能障害を有意に抑制した。

### (2) 運動による血漿インドキシル硫酸濃度への影響

Sham 群と比較して、インドキシル硫酸濃度は Nx により有意に上昇し、運動トレーニングは Nx によるインドキシル硫酸濃度の上昇を有意に抑制した。

### (3) 運動による酸化ストレスへの影響

血漿中の malondialdehyde (MDA)濃度は群間で差は認められなかった。Sham 群と比較して、Nx は尿中 MDA 排泄量を有意に増加させたが、運動トレーニングは Nx による尿中 MDA 排泄量の増加を有意に抑制した。

Nx は Sham 群と比較して、腎 NADPH オキシダーゼ活性を有意に増加させたが、運動トレーニングは Nx による NADPH オキシダーゼ活性の増加を有意に抑制した。Nx はまた、キサンチンオキシダーゼ活性を有意に増加させたが、運動トレーニングは Nx によるキサンチンオキシダーゼ活性の増加を有意に抑制した。

Nx は Sham 群と比較して、腎皮質における NADPH oxidase isoform 2、NADPH oxidase isoform4、xanthine oxidase の発現をそれぞれ有意に増加させ、運動トレーニングはそれらの増加を有意に減少させた。

### (4) 運動による腎組織像への影響

Nx は Sham 群と比較して、糸球体硬化指数を有意に増加させたが、運動トレーニングは Nx による糸球体硬化指数の増加を有意に抑制した。また Nx は腎間質線維化を有意に増加させたが、運動トレーニングは Nx による腎間質線維化を有意に抑制した。

以上の結果から、CKD モデルラットにおいて長期的運動は高血圧と腎機能・腎障害、腎酸化ストレスの改善を伴い、インドキシル硫酸の体内蓄積増加を抑制することが明らかとなった。今後、CKD モデルラットにおける運動による筋内尿毒素の蓄積やその機序についての詳細な検討を行うことで、CKD 患者における uremic sarcopenia の予防や新しい治療法の開発につながる可能性が考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Seiko Yamakoshi, Takahiro Nakamura, Lusi Xu, Masahiro Kohzuki, Osamu Ito	4. 巻 9
2. 論文標題 Exercise training ameliorates renal oxidative stress in rats with chronic renal failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 836
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/metabo12090836.	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 山越 聖子、伊藤 修、上月正博	4. 巻 3・4
2. 論文標題 慢性腎不全ラットにおける運動の腎保護効果・心保護効果	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 心臓リハビリテーション	6. 最初と最後の頁 238-242
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 無
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 山越 聖子	4. 巻 25
2. 論文標題 運動による慢性腎臓病進行抑制の可能性	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 基礎理学療法学	6. 最初と最後の頁 80-85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24780/jjptf.JJPTF_2022-R6	査読の有無 無
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 Seiko Yamakoshi, Takahiro Nakamura, Nobuyoshi Mori, Chihiro Suda, Masahiro Kohzuki, Osamu Ito	4. 巻 39
2. 論文標題 Effects of exercise training on renal interstitial fibrosis and renin-angiotensin system in rats with chronic renal failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 143-152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/HJH.0000000000002605.	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 山越 聖子, 伊藤 修	4. 巻 90
2. 論文標題 サルコペニア・フレイルの栄養療法・運動療法 【総論】CKDにおけるサルコペニア・フレイルの疫学	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 351-354
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 無
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 Seiko Yamakoshi, Osamu Ito, Rong Rong, Yusuke Ohsaki, Takahiro Nakamura, Takuo Hirose, Kazuhiro Takahashi, Takefumi Mori, Kazuhito Totsune, Masahiro Kohzuki	4. 巻 75
2. 論文標題 High Salt Intake-Increased (Pro)renin Receptor Expression Is Exaggerated in the Kidney of Dahl Salt-Sensitive Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1447-1454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13905.	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 山越 聖子, 伊藤 修	4. 巻 36
2. 論文標題 慢性腎臓病・透析患者の酸化ストレス-最新知見と治療展開 3. 慢性腎臓病の病態と酸化ストレス (1) 腎臓リハビリテーションと酸化ストレス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床透析	6. 最初と最後の頁 1553-1557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.19020/CD.0000001532	査読の有無 無
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 山越 聖子, 伊藤 修	4. 巻 36
2. 論文標題 透析患者のADL とQOL-その評価法と対策 2.ADL とQOL の評価法 (4) 身体機能・筋力の評価	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床透析	6. 最初と最後の頁 1327-1332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.19020/CD.0000001483	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山越聖子, 高橋知香, 森 建文, 佐藤恵美子
2. 発表標題 慢性腎臓病の尿毒素誘導筋障害におけるマイオカインの効果
3. 学会等名 第13回腎不全研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤恵美子, 山越聖子
2. 発表標題 尿毒素と筋肉減少病態, 運動療法の腎保護のエビデンス
3. 学会等名 第13回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Seiko Yamakoshi, Takahiro Nakamura, Nobuyoshi Mori, Masahiro Kohzuki, Emiko Sato, Takefumi Mori, Osamu Ito
2. 発表標題 Exercise training ameliorates renal oxidative stress in rats with chronic kidney disease
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山越 聖子, 佐藤 恵美子, 高橋 知香, 伊藤 大樹, 矢花 郁子, 木村 朋由, 森 建文
2. 発表標題 尿毒素暴露下の筋細胞におけるマイオカインの影響
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山越聖子, 中村貴裕, 須田千尋, 森信芳, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 5/6腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける酸化ストレスへの長期的運動の効果
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山越聖子, 伊藤修, 高橋麻子, 上月正博
2. 発表標題 基礎研究を心臓リハビリテーションのエビデンスに活かす (Bench to Bedside) 慢性腎不全ラットにおける運動の腎保護効果・心保護効果
3. 学会等名 第27回日本心臓リハビリテーション学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤修, 山越聖子, 森建文
2. 発表標題 CKDのQOL -患者中心の視点と新たな指標の探索- CKD患者の日常生活動作
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山越聖子, 中村貴裕, 須田千尋, 森信芳, 上月正博, 伊藤 修
2. 発表標題 慢性腎不全モデルラットにおける腎間質線維化とその関連因子および腎レニン-アンジオテンシン系への効果
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山越聖子
2. 発表標題 U-39最先端研究紹介「慢性腎不全における腎間質線維化を考える～運動による腎保護効果の機序と食塩感受性高血圧における腎(プロ)レニン受容体発現調節～」
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山越聖子
2. 発表標題 慢性腎不全モデルラットにおける運動による腎保護効果の機序
3. 学会等名 日本基礎理学療法学会第5回若手研究者ネットワークシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 5/6腎摘除慢性腎不全ラットの腎酸化ストレスへの長期的運動の効果
2. 発表標題 山越聖子, 中村貴裕, 須田千尋, 森信芳, 上月正博, 森建文, 伊藤 修
3. 学会等名 第34回腎と脂質研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山越 聖子, 佐藤 恵美子, 高橋 知香, 遠藤 明里, 伊藤 大樹, 矢花 郁子, 阿南 剛, 中村 はな, 木村 朋由, 森 建文
2. 発表標題 筋芽細胞における尿毒素暴露下に対するマイオカインIrisinの影響
3. 学会等名 第12回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 山越 聖子, 中村 貴裕, 森 信芳, 須田 千尋, 上月 正博, 伊藤 修
2. 発表標題 5/6腎摘除慢性腎不全ラットにおける長期的運動の腎間質線維化とその関連因子への効果
3. 学会等名 第11回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山越 聖子, 伊藤 修, 森 建文
2. 発表標題 CKD・透析患者における筋力評価
3. 学会等名 第11回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山越 聖子, 伊藤 修, 大崎 雄介, 中村 貴裕, 廣瀬 卓男, 高橋 和広, 森 建文, 戸恒 和人, 戎 栄, 上月 正博
2. 発表標題 Dahl食塩感受性高血圧ラットにおける高食塩食摂取による(プロ)レニン受容体腎内発現と腎間質線維化
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山越 聖子, 中村 貴裕, 森 信芳, 上月 正博, 伊藤 修
2. 発表標題 長期的運動が、慢性腎不全モデルラットにおける心間質線維化、心レニン - アンジオテンシン系、酸化ストレスに及ぼす影響
3. 学会等名 第25回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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