

機関番号： 32620
 研究種目： 基盤研究(C)
 研究期間： 2009 ～ 2011
 課題番号： 21500694
 研究課題名(和文)
 慢性腎臓病における運動療法評価マーカー作成への試み
 研究課題名(英文)
 A trial to exercise therapy evaluation marker making in chronic renal disease
 研究代表者
 谷本光生(TANIMOTO MITSUO)
 順天堂大学・医学部・助教
 研究者番号：00420836

研究成果の概要(和文)：

本研究では、自然発症2型糖尿病腎症モデルマウスであるKK-A^yマウスを用いて、運動療法が糖尿病腎症に与える影響について検討した。その結果、運動療法は、酸化ストレスを是正することにより、糸球体上皮細胞数の減少の抑制、蛋白尿を改善させることが示唆された。中等度の運動においては腎虚血所見を認めたが、軽度な運動では明らかな腎虚血はみられず、糖尿病腎症患者において長期的な腎機能改善に有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：

In this study, we examined the effect of exercise therapy in diabetic nephropathy using type 2 diabetic KK-A^y mice, a spontaneous diabetic nephropathy model. As a result, low-intensity exercise attenuates progression of early diabetic nephropathy without affecting marked renal ischemia. Reduction rates of urinary albumin and maintained podocyte numbers, with parallel improvements in oxidative damage and chronic inflammation are related to the beneficial effects of exercise in diabetic kidney disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 応用健康科学

キーワード：運動処方、運動療法

1. 研究開始当初の背景

・慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)
 近年、慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)という新しい疾病概念が提唱されている。CKDとは、腎障害を示す所見や腎機能低下が慢性的に続く状態で、適切な治療を受けなければ早期に更なる腎機能低下を招き、

最終的に末期腎不全(end stage renal disease:ESRD)となり、人工透析や腎移植を必要とする。CKDはESRDの通過地点というだけでなく、心臓血管疾患(cardiovascular disease:CVD)による死亡率の上昇の危険因子としても重要である。

CKD定義としては日本腎臓学会より下記

のように定義されている。

①	尿異常、画像診断、血液、病理でじん臓病の存在が明らかなもの 特に蛋白尿の存在が重要
②	GFR<60ml/min/m ² (GFR:糸球体濾過量)
①、②のいずれか、または両方が3か月以上持続する病態をCKDと定義する	

日本腎臓学会 CKD診療ガイドラインより

また、高血圧、脂質異常症と同様にCKDは心臓血管疾患、末期腎不全の危険因子であるとするエビデンスが多数提出されている。さらにCKDの病態解明の研究成果にもとづく治療法が進歩を重ねてきている。現在、CKDに続く末期腎不全、血液透析導入による患者は増加の一途をたどっている。透析治療に要する医療費は1兆円を超えており、医療費を圧迫しているという憂慮すべき現状である。このようななか、CKD患者の腎機能を更に低下することを予防し、CVDによる死亡率を抑え、また透析導入患者を減少させることは医療経済面からみても非常に重要な位置づけにある。

・腎機能と運動療法

腎機能障害患者の適切な運動は、運動耐用能力や生活の質(Quality of Life: QOL)を向上させる。また、糖・脂質代謝異常においては、基礎代謝の向上やインスリン抵抗性を改善することより効果的であると考えられる。しかし、不適切な運動療法は運動中に腎血流量を低下させることにより腎機能に悪影響を与えている可能性が示唆されている。例えば、日本腎臓学会が監修しているCKD診療ガイドによれば『CKDの各ステージを通して、過労を避けた十分な睡眠や休養は必要であるが、安静を強いる必要はない。個々の患者では、血圧、蛋白尿、腎機能を慎重にみながら運動量を調節する必要がある』とあるのみで、具体的なマーカーやその数値に関しては詳しく論じられていない。また、腎機能障害と運動療法に関する報告も少なく、現時点ではエビデンスが十分でない領域である。

2. 研究の目的

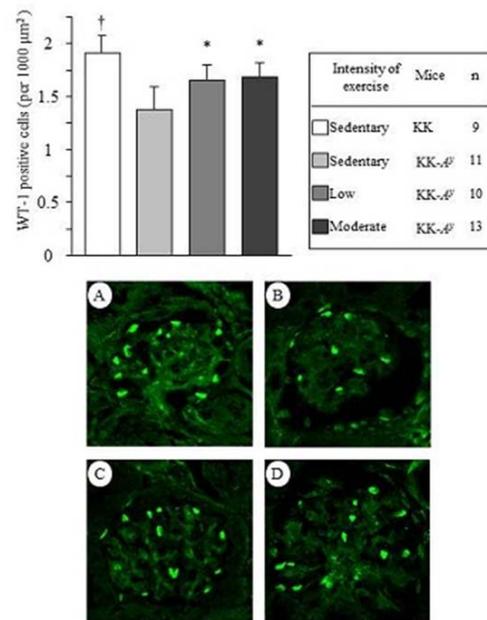
適度な運動療法は、肥満、糖尿病、高血圧などの多くの生活習慣病において、患者の体力やQOLの向上だけでなく、基礎代謝の向上やインスリン抵抗性を改善し効果的である。しかし、慢性腎臓病に関しては、運動療法は運動中に腎血流量を低下させることにより、腎機能低下を招く可能性が示唆されている。現在、腎機能障害の指標の1つとして蛋白尿が広く用いられている。蛋白尿が出現する機序には、糸球体上皮細胞の障害や虚血、酸化ストレスなどの関与が知られている。今回、自然発症2型糖尿病腎症モデルマウスであるKK-Ayマウスを用い、運動療法が糖尿病腎症に与える影響について検討した

3. 研究の方法

KK-Ayマウスを(1)中等度運動群、(2)軽度運動群、(3)非運動群(対照)に分類し、12・20週齢の尿中アルブミン/尿中クレアチニン比(ACR)、HbA1c、血清クレアチニン、尿中Beta-N-acetyl-D-glucosaminidase(NAG)、血清Superoxide dismutase(SOD)、尿中8-Hydroxydeoxyguanosine(8-OHdG)を測定した。また、20週齢時の腎組織を用い、腎免疫染色法にてWT-1染色、HIF-1 α 染色を行った。

4. 研究成果

12週齢から20週齢時のACR変化率は、軽度運動群では対照群と比較して有意な改善を認めた。一方、HbA1c、血清クレアチニンには3群間で有意な差は認められなかった。また、尿中NAGは、軽度運動群において対照群と比較して有意な改善を認めた。さらに、血清SOD活性、尿中8-OHdGは、各運動群で対照群と比較して各々有意な上昇・減少を認めた。HIF-1 α 染色では中等度運動群で対照群と比較して、尿細管を中心にその発現の増加を認めた。WT-1染色では両運動群は対照群と比較して、糸球体上皮細胞数減少の抑制を認めた。



以上より、運動療法は酸化ストレスを是正することにより、糸球体上皮細胞数の減少の抑制・尿中ACRを改善させることが示唆された。中等度の運動においては腎虚血所見を認めたが、軽度な運動では明らかな腎虚血はみられず、糖尿病腎症患者において長期的な腎機能改善に有用であると考えられた。

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 5 件)

1. Aoki T, Kaneko S, Tanimoto M, Gohda T, Hagiwara S, Murakoshi M, Ishikawa Y, Furukawa M, Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y 2012 Identification of quantitative trait loci for diabetic nephropathy in KK-Ay/Ta mice. *J Nephrol* 25(1):127-136 査読有
2. Moon JY, Tanimoto M, Gohda T, Hagiwara S, Yamazaki T, Ohara I, Murakoshi M, Aoki T, Ishikawa Y, Lee SH, Jeong KH, Lee TW, Ihm CG, Lim SJ, Tomino Y 2011 Attenuating effect of angiotensin-(1-7) on angiotensin II- mediated NAD(P)H oxidase activation in type 2 diabetic nephropathy of KK-A(y)/Ta mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 300(6):F1271-82 査読有
3. Ohara I, Tanimoto M, Gohda T, Yamazaki T, Hagiwara S, Murakoshi M, Aoki T, Toyoda H, Ishikawa Y, Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y 2011 Effect of combination therapy with angiotensin receptor blocker and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) in type 2 diabetic nephropathy in KK-A(y)/Ta mice. *Nephron Exp Nephrol* 117(4):e124-32 査読有
4. Yamazaki T, Tanimoto M, Gohda T, Ohara I, Hagiwara S, Murakoshi M, Matsumoto M, Kaneko S, Aoki T, Toyoda H, Ishikawa Y, Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y 2009 Combination effects of enalapril and losartan on lipid peroxidation in the kidneys of KK-Ay/Ta mice. *Nephron Exp Nephrol* 113(2):e66- 76 査読有

5. Murakoshi M, Tanimoto M, Gohda T, Hagiwara S, Ohara I, Toyoda H, Ishikawa Y, Horikoshi S, Tomino Y 2009 Pleiotropic effect of pyridoxamine on diabetic complications via CD36 expression in KK-Ay/Ta mice. *Diabetes Res Clin Pract* 83(2):183-189 査読有

〔学会発表〕 (計 5 件)

1. 石川祐史、合田朋仁、谷本光生、Effect of exercise on kidney function, oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic KK-A^y mice、2011年 ASN 米国腎臓学会総会、平成 23 年 11 月 10 日、Pennsylvania Convention Center(米国)
2. 石川祐史、合田朋仁、谷本光生、糖尿病腎症における運動療法の適応 —自然発症 2 型糖尿病モデルマウスを用いて—、第 15 回 御茶ノ水腎研究会、平成 23 年 6 月 9 日、山の上ホテル(東京)
3. 石川祐史、合田朋仁、谷本光生、糖尿病腎症における運動療法の適応—自然発症 2 型糖尿病モデルマウスを用いて—、第 54 回 日本腎臓学会総会、平成 23 年 6 月 15 日、パシフィコ横浜(神奈川)
4. 石川祐史、合田朋仁、谷本光生、糖尿病腎症における運動療法の適応—自然発症 2 型糖尿病モデルマウスを用いて—、第 23 回 日本糖尿病腎症研究会、平成 23 年 12 月 3 日、ベルサール神田(東京)
5. 石川 祐史、谷本 光生、糖尿病腎症における運動療法、第 44 回日本成人病(生活習慣病)学会学術大会、平成 22 年 1 月 9 日、都市センターホテル(東京)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷本 光生 (TANIMOTO MITSUO)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：00420836