

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月29日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591041

研究課題名（和文）心腎相関における治療ターゲットとしての平滑筋カルポニンの意義についての研究

研究課題名（英文）The role of neutral calponin in the relationship between CKD and CVD

研究代表者

吉村 吾志夫（YOSHIMURA ASHIO）

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：50211660

研究成果の概要（和文）：慢性腎臓病（CKD）において心血管疾患（CVD）の合併は大きな問題である。研究代表者は中性カルポニン（nCT）に注目した。nCT トランスジェニックマウス（nCT-Tg）に作成した一側尿管結さつモデルにおいて腎間質の線維化の進行抑制がみられ、これを心・腎連関に応用した。約2年間飼育した nCT-TG と野生型マウス（WT）の2群間での組織学的変化を比較検討を施行した。体重当たりの心と腎の重量は2群間で有意差は見られなかったが、腎でのマクロファージ浸潤と間質線維化、心の間質線維化は nCT-Tg では WT に比し、軽度であった。nCT 誘導は CKD における CVD の治療の1つとなりうる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：I examined the role of neutral calponin (nCT) in the interstitial injury of both kidneys and heart in old nCT-transgenic mice. for studying the mechanism for cardio-renal association in CKD. Old nCT-Tg mice showed suppression of interstitial inflammation in the kidney and of the development of interstitial fibrosis in both heart and kidneys. Therefore, the induction of nCT may provide a new way to suppress the development of both CKD and CVD²³ in old-age CKD patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
21年度	1,300,000	390,000	1,690,000
22年度	900,000	270,000	1,170,000
23年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

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：CKD, CVD, カルポニン、線維化

1. 研究開始当初の背景
慢性腎臓病(CKD)の大きな問題点の1つに心 | 血管疾患(CVD)の合併が高率であることがあ
げられる。したがって CKD の治療・管理に

際しては CVD 対策も十分に考慮する必要がある

2. 研究の目的

CKD, CVD の 2 つの病態に関わり、それらの治療法を導く可能性の因子として中性カルボニン(nCT)に注目した。nCT の作用は不明の点が多いが、細胞骨格における何らかの生理学的作用を担っていることが予測されている。

3. 研究の方法

すでに作成済の CRE-loxP site-specific recombination system を用い、cadmium sulfate (0.5mg/kg BW/day) の投与中のみ nCT 遺伝子 過剰発現が誘導される中性 transgenic (nCT-Tg) マウスを用いた。この nCT-Tg と wild type マウス (WT) に以下の実験モデルを作成し、比較検討した。

- ① 当初予定していたアドリアマイシン腎症はこのマウスでは死亡率が高く解析が困難であった。したがって対象モデルをまず以下の 2 つにしぼった。すなわち、ストレプトゾシンによる実験的な糖尿病 (STZ) と腎線維化のモデルである一側尿管結紮モデル(UUO)である。
- ② ①の結果から nCT による腎間質における抗炎症および抗線維化作用が考えられたため、この作用を心・腎両組織にまたぐ病態を選択した。実験モデルでは適当なモデルがなく、長期間飼育した加齢マウスを用いることとした。

4. 研究成果

- ① nCT-Tg マウスに惹起した STZ では WT に惹起した場合に比し、8 日目において腎間質の細胞増殖抑制とマクロファージ浸潤抑制、30 日目において腎間質・尿管細胞の形質転換抑制が認められた。しかし、血液中の糖、インスリン、レプチン、アディポネクチンの値に有意差はなかった。以上から、糖尿病を惹起した nCT-Tg においては血糖値や糖代謝関連分子の動態とは関係なく、腎間質病変の進行が抑制されると考えられた。
- ② nCT-Tg マウスに惹起した UUO では WT に比し、その 18 日目の組織において、腎間

質の細胞増殖とマクロファージ浸潤が抑制され、引き続き間質線維化が抑制された。

- ③ この nCT の抗炎症作用が心・腎連関の進行に関与する因子となりうるかを確認するため、約 2 年間飼育し、月に 7-10 日の cadmium sulfate の投与を継続した高齢の nCT-Tg の腎と心の組織学的変化を WT の高齢マウスのそれと比較検討した。体重当たりの心 (心重量(g)/体重(g) x100)・腎(両腎重量(g)/体重(g) x100 の臓器重量)には差がなかったが(心 : 0.22 ± 0.03 (m±SE) in nCT-Tg, 0.18 ± 0.02 in WT)、(腎 : 0.79 ± 0.04 in nCT-Tg, 0.72 ± 0.06 in WT)、腎のマクロファージ浸潤 (F4/80 陽性)細胞数/hpf : 15.9 ± 0.4 in nCT-Tg, 32.8 ± 1.6 in WT, $p < 0.05$) や I 型コラーゲンの染色性 (1.22 ± 0.02 in nCT-Tg, 1.43 ± 0.05 in WT, $p < 0.05$) は nCT-TgG で抑制されていた。マッソン染色で評価した心の線維化も nCT-TG で抑制された (0.079 ± 0.013 in nCT-Tg, 0.104 ± 0.004 in WT, $p < 0.05$)。以上より nCT 誘導は CKD における腎の間質の炎症・線維化を抑制し、かつ心の線維化の進展も制御しうると考えられ、高齢者の CKD における心・腎連関に対する治療の可能性を示唆するものと考えられる。

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 0 件)

[学会発表] (計 3 件)

- ① 乾聖子、吉村吾志夫、他、Neutral calponin による糖尿病の腎組織障害抑制、第 54 回日本腎臓学会学術総会、2011 年 6 月 16 日、横浜

② K. Inui, T. Nakayama, Y. Inoue, A. Yoshimura, “Precedent anti- inflammation and suppression of subsequent interstitial fibrosis in the kidney by non-smooth muscle calponin (calponin-h2) in diabetic mice are independent of both glucose metabolism and expression of its related molecules.” 米国腎臓学会、2010年11月29日、アメリカ(デンバー)

③ K. Inui, H. Morita, A. Yoshimura et al, “Non-smooth muscle calponin suppresses active interstitial inflammation and subsequent fibrosis in the kidney after unilateral ureteral obstruction.” 米国腎臓学会、2009年10月31日、アメリカ(サンディエゴ)

[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
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村吾志夫 (YOSHIMURA ASHIO)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号：50211660

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：