

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号： 17501  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2021～2021  
課題番号： 21H04270  
研究課題名 インドキシル硫酸のヒト心外膜脂肪に対する直接的効果の機序解明

## 研究代表者

高橋 正起 (Takahashi, Masaki)

大分大学・医学部・医員

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 460,000円

研究成果の概要：インドキシル硫酸のトランスポーターであるOAT3が培養、分化誘導した心外膜脂肪細胞や心外膜脂肪組織に発現しているかどうかを組織蛍光免疫染色で検討し、心外膜脂肪細胞、心外膜脂肪組織のいずれにおいてもOAT3が発現していることを確認した。次に腎機能障害の進行によりヒト心外膜脂肪組織に蓄積するISの濃度が変化するかをELISA法を用いて検討した。eGFR>60ml/min/1.73m<sup>2</sup>、15ml/min/1.73m<sup>2</sup><eGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>、維持透析患者の3群間で心外膜脂肪組織中のIS濃度を測定し維持透析患者で心外膜脂肪組織中のIS濃度は他の2群と比較して有意に上昇していた。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

尿毒素の一種であるインドキシル硫酸の体内への蓄積はさまざまな心疾患との関連が示されている。本研究の結果から心臓と直接接している心外膜脂肪においても慢性腎臓病の進行とともにインドキシル硫酸が蓄積することが確認された。心外膜脂肪の質の悪化は心房細動と関連することがわかっており今後研究を進めていくことで慢性腎臓病患者における心外膜脂肪の質の変化、およびその変化が心臓の不整脈基質に与える影響を明らかにできる可能性がある。

研究分野： 不整脈

キーワード： 心房細動 心外膜脂肪 インドキシル硫酸 慢性腎臓病

1. 研究の目的

インドキシル硫酸の体内への蓄積は心血管イベントの発生に関与し、腎機能障害を有する患者の生命予後を増悪させことが知られている。当講座は以前、5/6 腎臓摘出を施行した慢性腎臓病モデルラットにおいてインドキシル硫酸の上昇が認められ、さらにインドキシル硫酸の体内への蓄積と心房筋組織の線維化、心房細動の発症、進行に関係があることを報告した。さらに近年ヒト心外膜脂肪においては組織中の炎症性サイトカインの上昇が心房筋組織の線維化を増悪させ、心房細動の発症に寄与することを報告した。本研究ではインドキシル硫酸がヒト心外膜脂肪に与える影響を明らかにし、心外膜脂肪を介した心房筋組織の炎症・線維化を惹起するのではないかと仮説を検証することを目的としている。

2. 研究成果

まず心外膜脂肪にインドキシル硫酸が蓄積するかどうかを確かめることが必要と考えた。そこでインドキシル硫酸のトランスポーターである Organic anion transporter3 (OAT3) が培養、分化誘導した心外膜脂肪細胞や心外膜脂肪組織に発現しているかどうかを組織蛍光免疫染色で検討した。その結果、心外膜脂肪細胞、心外膜脂肪組織のいずれにおいても OAT3 が発現していることを確認した。

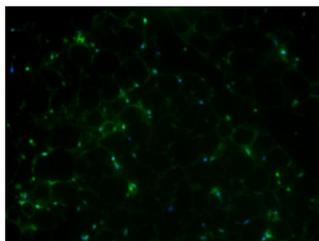
また心外膜脂肪組織から抽出したタンパクを用いた Western Blot 法により OAT3 が心外膜脂肪組織に発現していることも確認した。

次に腎機能障害の進行によりヒト心外膜脂肪組織に蓄積する IS の濃度が変化するかどうかを ELISA 法を用いて検討した。eGFR>60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>、15ml/min/1.73 m<sup>2</sup> < eGFR<60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>、維持透析患者で比較するとその他の 2 群と比較して維持透析患者において心外膜脂肪組織中のインドキシル硫酸濃度は上昇していた。これらの結果からインドキシル硫酸はヒト心外膜脂肪に蓄積し、腎機能障害の進行とともに心外膜脂肪中のインドキシル硫酸濃度は増加していくことが明らかになった。

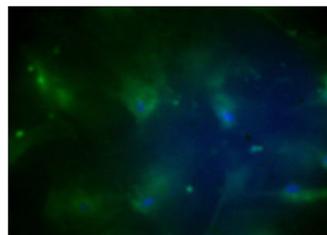
今後は分化・培養した心外膜脂肪細胞にインドキシル硫酸を負荷して炎症性サイトカインや酸化ストレスの遺伝子発現の変化をマイクロアレイや RT-qPCR などを用いて検証していく予定である。

図 1

蛍光免疫染色

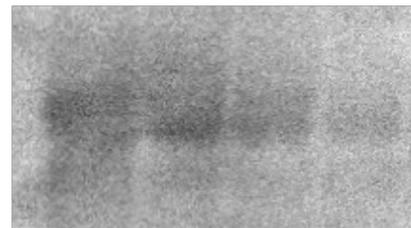


ヒト EAT 組織 x20



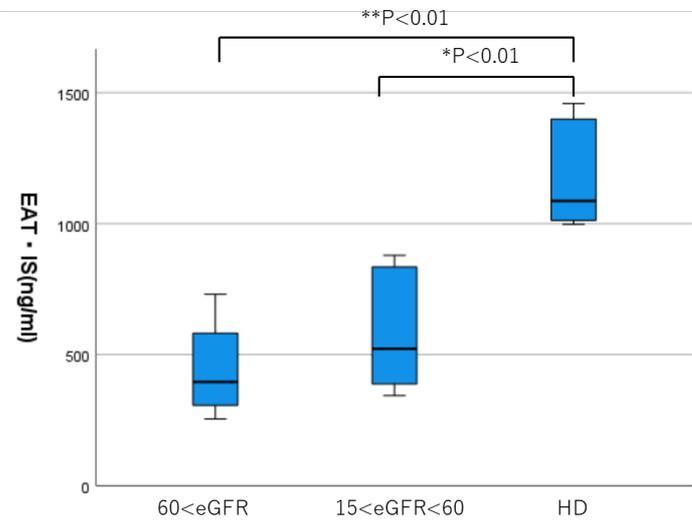
分化培養した adipocyte x20  
OAT3 (Green) / DAPI (Blue)

ウエスタンブロット法



腎臓 (Positive control) ヒト心外膜脂肪

図 2



主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------