

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461122

研究課題名(和文)腎不全合併による循環器疾患増悪の機序解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Pathophysiological mechanisms of cardiac dysfunction in the presence of renal failure

研究代表者

鈴木 淳一 (SUZUKI, Jun-ichi)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：90313858

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：腎不全患者の主な死因は心血管疾患である。腎機能障害が循環器疾患にどのように影響するかを、新しい心腎連関動物実験モデルを用いて検討した。5/6腎臓摘出モデルに心筋梗塞を発症させ、アンジオテンシンII受容体阻害剤(ARB)を投与した。このモデルは無治療で13%しか生存しなかったのに対し、ARB治療により生存率が28%まで改善した。ARBが心筋梗塞後の心機能を著しく改善しており、残存心筋細胞の肥大、炎症細胞浸潤、酸化ストレスを抑制していた。これらの結果より、レニンアンジオテンシン系が腎不全状態における心筋虚血および心不全の増悪に影響していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to evaluate the effect of irbesartan on the pathophysiology of cardiorenal syndrome. Subtotal nephrectomy (NTX) was performed in rats using a two-step surgical procedure. Twenty-eight days after NTX, myocardial infarction (MI) was induced by ligation of the left anterior descending coronary artery. The animals were orally administered vehicle or irbesartan after NTX. The hearts were harvested 28 and 56 days after MI. MI with NTX model rats showed an impaired survival rate and enhanced cardiac inflammation in comparison to MI without NTX rats. Irbesartan tended to improve the survival rate, cardiac inflammation, left ventricular function in MI with NTX rats. Moreover, increases in protein expression levels related to oxidative stress and inflammation observed in the hearts of non-treated MI with NTX rats were attenuated by irbesartan treatment. We conclude that irbesartan has a cardioprotective effect after MI when renal dysfunction is present.

研究分野：循環器疾患

キーワード：心腎連関 心筋虚血 腎不全

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病の広がりに伴い、糖尿病や高血圧に関連した腎機能障害患者が著しく増えている。腎不全患者の主な死因は心血管疾患であり、「心腎連関」として病態解明と治療法の開発が望まれている。臨床現場において、心血管疾患と腎機能障害が密接に関連している事実は、複数の大規模臨床試験が証明している。HOPE 試験は、微量アルブミン尿が認められる症例で心血管イベントのリスクが上昇することを示した。また、VALIANT 試験では GFR が低下するほど心血管イベントが増加する事も証明されている。これらの結果から、心臓と腎臓に相互に影響する因子として、炎症、酸化ストレス、レニンアンジオテンシン系刺激などが推定されている。しかし、どのような因子が心臓と腎臓を関連づけているかについて、動物モデルを用いて明らかにした論文は現在までほとんど存在しない。それはこれまでで心血管疾患と腎機能障害を合併させた実験モデルが存在しなかったためである。

2. 研究の目的

最近、我々は腎機能障害合併心血管疾患(心腎連関)モデルの開発に成功した。この新しい疾患モデルを用いた病態解析の結果を国内外の学会で発表した。これまでに得られたデータから、腎疾患合併心血管病において、炎症、酸化ストレス等が複雑に関与していることを解明し、特にレニンアンジオテンシン系が重要な役割を演じている事を解明した(1)。これらの特異的な制御が臨床における心腎連関の新規治療法の開発に有用であることを明らかにした。本研究では、腎機能障害が循環器疾患にどのように影響するかを、新しい心腎連関動物実験モデルを用いて検討し病態を解明することを目指した。特に、炎症や酸化ストレスに注目し、遺伝子改変動物等も用いて解析を進めた。さらに、既存の薬剤と遺伝子導入を含めた新規治療法の有効性を検討し、臨床応用するための基礎データとする事を本研究の目的とした。

3. 研究の方法

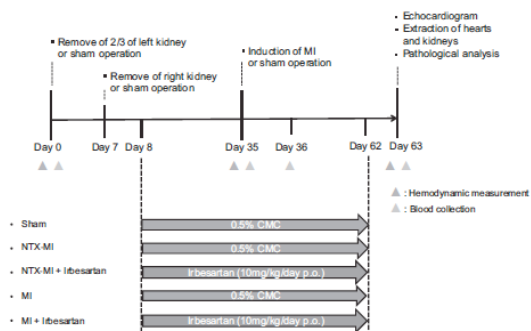
研究期間中に、腎不全状態が心筋梗塞および心不全に対してどのように影響しているかを解明するため、5/6 腎臓摘出モデルに心筋梗塞を発症させ、アンジオテンシン II 受容体阻害剤 (ARB) による治療効果について検討を進めた。

(1) 5/6 腎臓摘出による腎不全モデルの作成：ラットを全身麻酔下にて開腹し、左腎動脈の上および下枝を結紮し、中枝からの血流のみを維持した。1週間後に再度開腹し、左腎の 2/3 の虚血が確認できた個体の右腎臓を摘出し、5/6 腎臓摘出を完了した。術後 4 週間血清クレアチニン値と尿タンパクをモニターし、腎機能障害が出現した事を確認した。

(2) 腎機能障害ラットに心筋梗塞を追加：

上記腎不全ラットに、全身麻酔下にて気管内挿管して人工呼吸管理とした。開胸して心臓拍動下に、左前下行枝を結紮して前壁の心筋梗塞を作成した。不整脈等の合併症が無いことを確認して閉胸し、抜管して術後管理を実施した。治療として ARB のひとつであるイルベサルタンを 10mg/kg/day を連日投与した。術後血圧、心拍数、心エコー、採血を実施して、経過観察した。術後 28、56 日目に犠牲死させ、心臓、腎臓などの臓器を摘出し、病理および分子生物学的解析に用いた (図 1)。

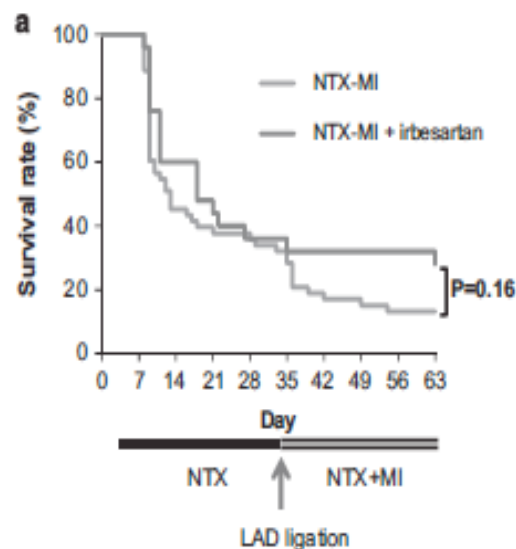
図 1 実験の時間経過



4. 研究成果

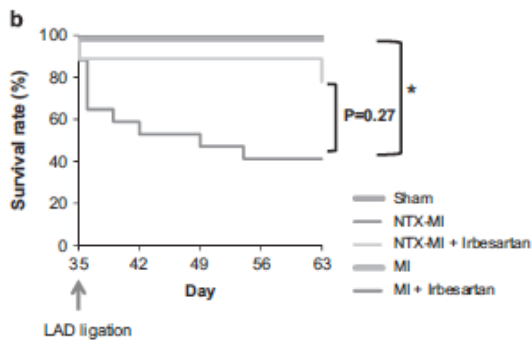
この実験モデルにおいて、腎臓摘出後は無治療では 13%しか生存しないのに対し、ARB 治療により生存率が 28%まで改善傾向を示した (図 2a)。

図 2a 腎臓摘出後の生存曲線



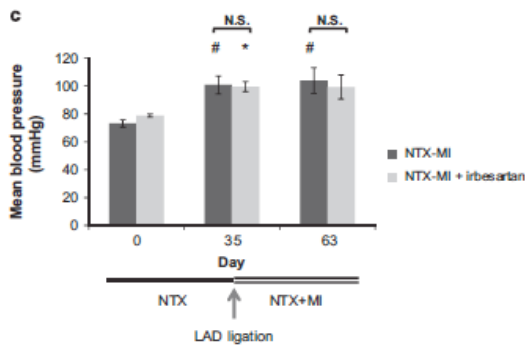
さらに、心筋梗塞後の生存率は無治療では 41%しか生存しないのに対し、ARB 治療により生存率が 78%まで改善傾向を示す事を明らかにした (図 2b)。

図 2 b 心筋梗塞後の生存曲線



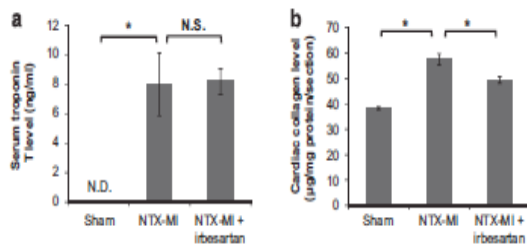
その機序として ARB がどのように影響しているかを解析したところ、血圧などの生理学的因子や腎機能の改善は影響していなかった (図 2 c)。

図 2 c 血圧



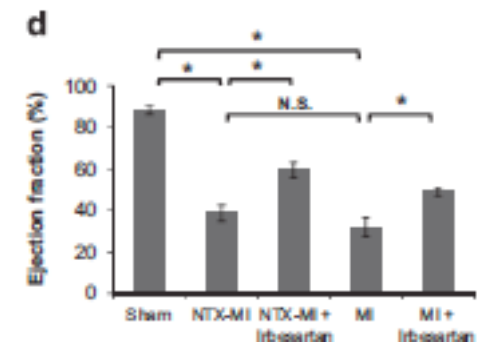
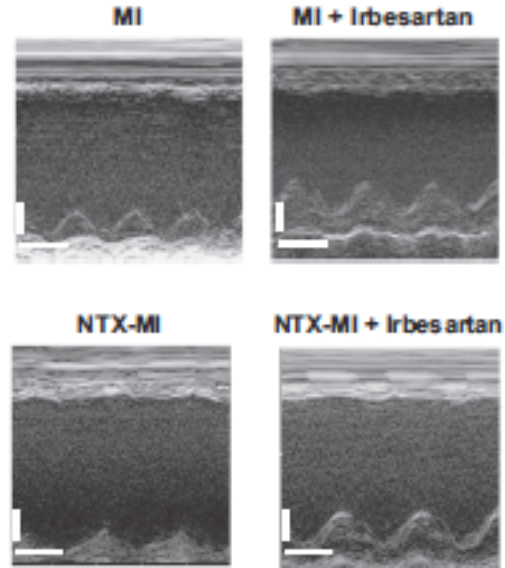
また、心筋逸脱酵素 (トロポニン) については差を認めなかったが、コラーゲンについては ARB 治療にて改善を認めた (図 3 a, b)。

図 3 a 血中トロポニン、3 b コラーゲン



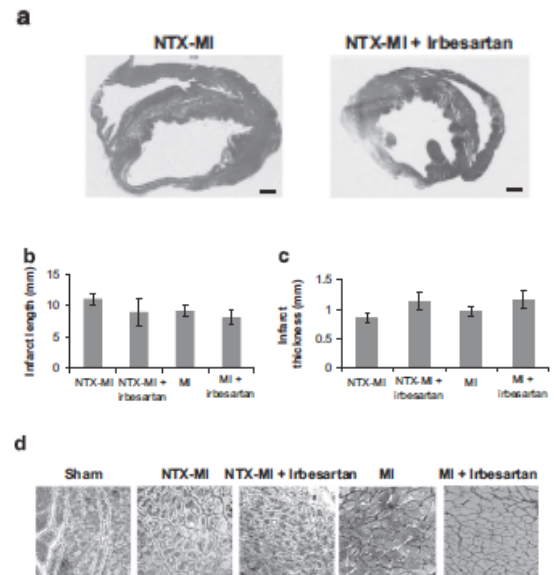
エコーによる解析では、心筋梗塞後の心機能は ARB 投与により著しく改善されており、ARB が腎不全における心機能の増悪を抑制出来る事が明らかとなった (図 4)。

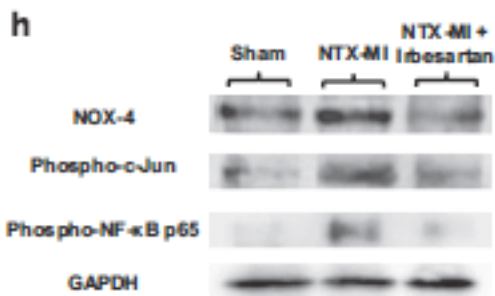
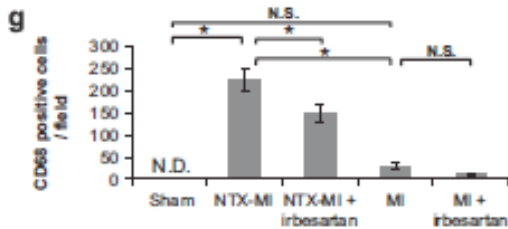
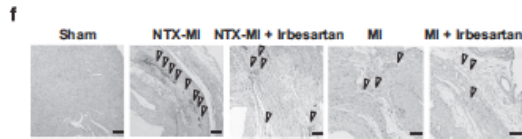
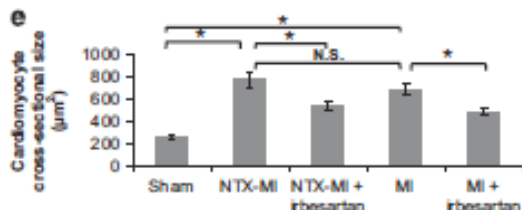
図 4 心臓エコー所見



病理学的に検討したところ、無治療では、残存心筋細胞の肥大、炎症細胞浸潤が増悪していたのに対し、ARB 治療によりこれらの変化は著しく抑制されている事が解明された。さらに、酸化ストレスや炎症マーカーも ARB により抑制されていた。(図 5)。

図 5 病理学的所見





これらの結果より、レニンアンジオテンシン系が腎不全状態における心筋虚血および心不全の増悪に強く影響していることが明らかとなった。本実験結果を基礎情報とした心腎連関における特異的な治療法の開発が期待される。

<引用文献>

1. Ogawa M, Suzuki J, Takayama K, Senbonmatsu T, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Impaired post-infarction cardiac remodeling in chronic kidney disease is due to excessive renin release. **Lab Invest.** 92: 1766-76, 2012

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 1 件)

Watanabe R, Suzuki J, Wakayama K, Kumagai

H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Isobe M. Angiotensin II receptor blocker irbesartan attenuates cardiac dysfunction induced by myocardial infarction in the presence of renal failure. **Hypertens Res.** 2016 Apr; 39(4):237-44. doi: 10.1038/hr.2015.141. Epub 2015 Dec 10.

[学会発表] (計 0 件)

[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

<http://square.umin.ac.jp/sentan/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木淳一 (SUZUKI, Jun-ichi)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号: 90313858

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

渡邊 亮 (WATANABE, Ryo)