

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：16401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670412

研究課題名(和文)ミトコンドリア機能およびマイトファージ調節による急性腎障害の新規治療法開発

研究課題名(英文)Mitophagy and acute kidney injury

研究代表者

寺田 典生 (TERADA, Yoshio)

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号：30251531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：今回の研究では、腎臓におけるオートファジーやミトコンドリアのオートファジーであるマイトファジー(Mitophagy)について急性腎障害での役割について検討し報告した。具体的には、尿細管細胞におけるオートファジー系の腎保護への関与の検討を行った。特にオートファジーを誘導し、ミトコンドリアの保護作用のある安全な薬剤として、ALA(5-aminolevulinic acid)の腎保護作用を報告した。ラットを用いたシスプラチン腎障害モデルでALAと鉄を経口投与するとCr, BUNの上昇が顕著に軽減され、ALAは尿細管障害を軽減することを報告した。

研究成果の概要(英文)：We deal with the assessment of the protective role of 5-aminolevulinic acid (ALA) in cisplatin-induced acute kidney injury (AKI). Nephrotoxicity is a frequent and major limitation of cisplatin-based chemotherapy. ALA is widely distributed in animal cells and is a precursor of tetrapyrrole compounds such as heme, which is fundamentally important in aerobic energy metabolism. We found 2 novel findings: First, ALA ameliorates renal function in cisplatin-induced AKI by protecting mitochondrial enzymes and viability, as well as prevents tubular apoptosis in vivo and in vitro. Second, ALA has no significant effects on the anticancer efficiency of cisplatin in rats. Thus, ALA has the potential to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising the anticancer efficacy of cisplatin.

研究分野：腎臓内科

キーワード：オートファジー 尿細管 急性腎障害 虚血 慢性腎臓病 再生医学

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初の平成 25 年には、透析療法に至っている患者数は、全国で 30 万人を越え、糖尿病の増加、高齢化が加わり、さらに透析患者の増加が予想される。特に急性腎不全は、患者の高齢化などにより発症頻度は高まっており、IUC 入院患者の 20% で発症するといわれている。急性腎障害をおこした場合長期的な腎機能低下と生命予後の低下が起こる。この急性腎障害の病態解明と対策をはかった。

2. 研究の目的

本研究では、尿細管細胞の再生を検討することにより、腎機能の回復を目標とする。急性腎障害をおこした場合長期的な腎機能低下と生命予後の悪化が起こる。本研究では、尿細管細胞のミトコンドリア機能の保持およびミトコンドリアのオートファジー/マイトファジー (Mitophagy, mitochondrial autophagy) の調整を検討することにより、腎機能の保護、回復・再生を目標とする。

具体的な目標として、(1) 尿細管細胞におけるオートファジー/マイトファジー系の腎保護への関与、(2) 急性腎障害におけるミトコンドリアの機能保持の薬物による調整 (3) 急性腎障害腎生検検体でのオートファジー/マイトファジー検出とその意義の検討、である。

3. 研究の方法

急性腎障害が発症した場合約 3 割は腎機能が回復するがその機序は不明な点が多い。

急性腎障害腎生検検体でのオートファジー/マイトファジー検出とその意義の検討、である。長期的な腎機能低下と生命予後の低下が起こるが、一方 3 割の症例で腎機能は回復する。申請者は急性腎不全の回復期に尿細管の『dedifferentiation (脱分化)』という概念を提唱したが、その脱分化のメカニズムを遺伝子改変動物などを駆使して解明し、オートファジー/マイトファジー系の腎再生への関与と尿中での再生のバイオマーカーを検索し、臨床応用への検討をする。

具体的な目標としては下記の三点である。

(1) 腎尿細管細胞の脱分化メカニズムの解明と内因性の腎尿細管脱分化細胞の同定。

(2) オートファジー/マイトファジー系の腎再生への関与。

(3) 尿沈渣内の単離細胞からの single cell-Real-time PCR 法による再生関連遺伝子の検出法の開発。

4. 研究成果

今回の基盤研究では、腎臓におけるオー

トファジーやミトコンドリアのオートファジーであるマイトファジー (Mitophagy) について急性腎障害での役割について検討し報告した。オートファジーを誘導し、ミトコンドリアの保護作用のある安全な薬剤があれば、急性腎障害の新規の薬剤となる可能性があり、その候補として ALA (5-aminolevulinic acid) の腎保護作用とそのメカニズムについて検討を加え報告した。ラットを用いたシスプラチン腎障害モデルで ALA と鉄を経口投与すると Cr, BUNCH の上昇が顕著に軽減され、AKI 防止効果を有することを見いだした。組織学的検討でも尿細管の障害は抑制され、ALA は尿細管障害を軽減することを報告した。また Heat shock protein beta-1 (HSPB1) が腎臓におけるオートファジーに関与することを示した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

Takao T, Horino T, Matsumoto R, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Taguchi T, Terada Y: Possible roles of tumor necrosis factor- and angiotensin II type 1 receptor on high glucose-induced damage in renal proximal tubular cells. *Ren Fail*, 37(1):160-164, 2015. 査読有 DOI: 10.3109/0886022X.2014.959434

Taniguchi Y, Shimamura Y, Horino T, Fujimoto S, Terada Y: Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor in Japanese patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 86(1):209-210, 2014. 査読有 DOI:10.1038/ki.2014.136

Taniguchi Y, Karashima T, Yoshinaga Y, Shuin T, Fujimoto S, Terada Y: Clinical characteristics of Japanese patients with reactive arthritis following intravesical BCG therapy for bladder cancer. *Mod Rheumatol* 25(1):161-163, 2014. 査読有 DOI:10.3109/14397595.2014.926853

Yokogawa M, Takaishi M, Nakajima K, Kamijima R, Fujimoto C, Kataoka S, Terada Y, Sano S: Epicutaneous application of Toll-like receptor 7 agonists leads to systemic autoimmunity in wild-type mice: A new model of SLE. *Arthritis Rheumatol*. 66(3):694-706, 2014. 査読有 DOI:10.1002/art.38298

Taguchi T, Nakayama S, Fujimoto S, Terada Y: Lupus nephritis with positive myeloperoxidase/proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic autoantibody that developed after 17 years of

propylthiouracil therapy. *Endocrine* 46:357-359, 2014. 査読有 DOI:10.1007/s12020-013-0101-1

Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Horino T, Fujimoto S, Ohguro T, Yoshimoto Y, Ikebe M, Yuasa K, Hoshino E, Iiyama T, Ichihara A, Terada Y : Serum level of soluble (pro)renin receptor is modulated in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 17:848-856, 2013. 査読有 DOI: 10.1007/s10157-013-0803-y

Ishihara M, Urushido M, Hamada K, Matsumoto T, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujieda M, Terada Y : Sestrin-2 and BNIP3 regulate autophagy and mitophagy in renal tubular cells in acute kidney injury. *Am J Physiol*, 305(4): F495-509, 2013. 査読有 DOI:10.1152/ajorenal.00642

Noguchi T, Makino S, Shinahara M, Nishiyama M, Hashimoto K, Terada Y : Effects of Gold Thioglucose Treatment on Central Corticotrophin- Releasing Hormone Systems in Mice. *Journal of Neuroendocrinology*, 25 : 340-349, 2013. 査読有 DOI: 10.1111/jne.12011

Taniguchi Y, Kumon Y, Takata T, Sano S, Ohnishi T, Nogami M, Ogawa Y, Terada Y : Imaging assessment of enthesitis in spondyloarthritis. *Annals of Nuclear Medicine*, 27 : (2)105-111, 2013. 査読有 DOI: 10.1007/s12149-012-0668-2

Taniguchi Y, Ogata K, Inoue K, Terada Y : Clinical implication of FDG-PET/CT in monitoring disease activity in IgG4-related disease. *Rheumatology(Oxford)*, 52 (8)1508 , 2013. 査読有 DOI: 10.1093/rheumatology/ket182

Terada Y, Inoue K, Matsumoto T, Ishihara M, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Karashima T, Tamura K, Fukuhara H, Fujimoto S, Tsuda M, Shuin T : 5-Aminolevulinic Acid protects against Cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising the anticancer efficiency of Cisplatin in rats in vitro and in vivo. *Plos One*, 8, e80850, 2013. 査読有 DOI:10.1371/journal.pone.0080850

Taniguchi Y, Kumon Y, Takata T, Sano S,

Ohnishi T, Nogami M, Ogawa Y, Terada Y: Imaging assessment of enthesitis in spondyloarthritis. *Annals of Nuclear Medicine*. 27:105-111, 2013. 査読有 DOI: 10.1007/s12149-012-0668-2

[学会発表](計 17 件)

Matsumoto T, Taniguchi Y, Hamada K, Shimamura Y, Kosuke Inoue K, Ogata K, Horino T, Yuasa, K Fujimoto S, Terada Y, Inflammatory Marker MRP8/14 Is Correlated with Body Mass Index and Modulates Disease Progression in Japanese Patients with CKD. The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia(USA), Nov 13-15, 2014.

Shimamura, Y, Matsumoto T, Hamada K, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Yuasa K, Sugiura T, Terada Y. NTpro-BNP and Troponin T Is a Novel Valuable Biomarker for Progression of CKD Patients: A Longitudinal Follow-Up Study, The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia(USA), Nov 13-15, 2014.

Matsumoto T, Urushido M, Ide H, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujimoto S, Terada Y, Small Heat Shock Protein beta-1 (HSPB1) Is Up-Regulated and Regulates the Autophagy and Apoptosis of Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury In Vitro and In Vivo. The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia(USA), Nov 13-15, 2014.

Shimamura Y, Sano T, Noguchi Y, Taniguchi Y, Matsumoto T, Hamada K, Inoue K, Horino T, Fujimoto S, Terada Y. Arginase2 Is Up-Regulated in Renal Tubules of AKI, and Inhibition of Arginase2 Ameliorates the Prognosis of AKI by Regulated NO In Vivo. The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia(USA), Nov 13-15, 2014.

Terada Y, Ide H, Matsumoto T, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujimoto S. Thioredoxin-Interacting Protein (TXNIP) Is Up-Regulated and Regulates the Mitochondrial Function, NOX4, and Apoptosis of Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury In Vitro and In Vivo. The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia (USA), Nov 13-15, 2014.

Hamada K, Matsumoto T, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Terada Y. MicroRNA-34a Is Up-Regulated in Acute Kidney Injury and by Aging and Regulates PNUITS (PPP1R10) Expression and Apoptosis of Renal Tubular Cells In Vitro and In Vivo. The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology , Philadelphia (USA) , Nov 13-15, 2014.

Horino T, Otomo K, Miki T, Kataoka H, Hatakeyama Y, Matsumoto T, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Terada Y, Okuhara Y. High and Low Level of Serum Uric Acid Is a Novel Risk Factors for Acute Kidney Injury: A Retrospective Database Analysis By Using the Integrated Medical Information System at Kochi Medical School Hospital. The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology , Philadelphia (USA) , Nov 13-15, 2014.

Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Horino T, Kumon Y, Hirose K, Hyodo M, Terada Y : Clinical characteristics in Japanese patients with IgG4- related disease. ACR/ARHP (American College of Rheumatology/Assosiation of Rheumatology Health Professionals) 2013 Annual Meetin(USA)g, San Diego, Oct 26-30, 2013.

Ohmi S, Ono M, Nishi Y, Hirano S, Tsugita M, Takata H, Yoshimura K, Mori S, Terada Y , Saibara T , Fujimoto S : Correlation between Glucose Intolerance and Histological Severity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. ADA (American Diabetes Assosiation) 74th scientific sessions , San Francisco(USA), June 13-17, 2014.

Terada Y , Ishihara M , Hamada K , Matsumoto T , Shimamura Y, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Inoue K, Shuin T , Ogata K: 5-Aminolevulinic Acid (ALA) Protects against Cisplatin- Induced Acute Kidney Injury via Protection of Mitochondrial Viability and Prevention of Tubular Apoptosis without Compromising Its Anticancer Efficiency In Vitro and In Vivo . The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology , Atlanta(USA) , Nov 5-10, 2013 .

Ogata K , Matsumoto T , Hamada K , Taniguchi Y , Shimamura Y, Inoue K , Horino T , Terada Y : Arginase2 Is Up-Regulated in Renal Tubular Cells of AKI and Regulated NO In Vitro and In Vivo. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology , Atlanta(USA) , Nov 5-10, 2013 .

Shimamura Y , Hamada K , Ogata K , Inoue K , Taniguchi Y , Ishihara M , Horino T, Yuasa K , Yamanaka S, Sugiura T , Terada Y : N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is a Novel Valuable Biomarker for Progression of CKD Patients: A Longitudinal Follow-Up Study. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta(USA), Nov 5-10, 2013

Horino T , Otomo K , Hamada K , Shimamura Y , Ogata K , Inoue K , Taniguchi Y , Terada Y , Okuhara Y : Retrospective Analysis of 30 Years' Data Base , over 68000 Patients Using IMIS (Integrated Medical Information System in Kochi University) to Search Risk Factor of Acute Kidney Injury. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta(USA), Nov 5-10, 2013 .

Matsumoto T , Taniguchi Y, Shimamura Y, Inoue K, Horino T, Hamada K Yuasa K , Fujimoto S , Ogata K, Terada Y : The Role of Inflammatory Marker MRP8/14 in CKD Patients. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta(USA), Nov 5-10, 2013 .

Hamada K , Shimamura Y , Ogata K , Inoue K , Taniguchi Y, Ishihara M , Horino T , Yuasa K , Terada Y : Serum Level of Soluble (Pro)renin Receptor Is Modulated in Chronic Kidney Disease (CKD) and a Novel Valuable Biomarker for Progression of CKD : A Longitudinal Follow-Up Study . The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta(USA), Nov 5-10, 2013.

Ishihara M , Urushido M , Hamada K , Shimamura Y , Ogata K , Inoue K , Taniguchi Y , Horino T , Fujieda M , Terada Y : Crosstalk between p53-Sestrin2 and Hypoxia-BNIP3 (Bcl-2/Adenovirus E1B 19kDa-Interacting Protein3) Pathways in Regulating Autophagy , Mitophagy and Apoptosis in Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury . The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology , Atlanta(USA) , Nov 5-10, 2013 .

Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Horino T, Kumon Y, Hirose K, Hyodo M, Terada Y: Clinical Characteristics in Japanese Patients With IgG4-Related Disease. ACR/ARHP (American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals) 2013 Annual Meeting, San Diego(USA), Oct 26-30, 2013 .

[図書](計 6 件)

井上紘輔, 寺田典生: 1 急性尿細管間質性腎炎. 腎疾患・透析最新の治療 2014-2016・治療方針・治療法 / E 尿細管疾患, pp207-210. 南江堂

寺田典生, 那須佳津美: 第 7 章 腎・泌尿器系 54 血尿. 第 2 版 症状別看護過程, 井上智子/稲瀬直彦編集 pp922-927, 医学書院, 2014

寺田典生: 尿細管疾患. 内科学 第 10 版, pp1498-1505, 矢崎義雄総編集, 朝倉書店, 2013

谷口義典, 寺田典生: 章 腎疾患治療薬の基本的知識・14 代謝性アシドーシス治療薬. 腎臓病薬物療法実践ガイド, pp145-149, 丹羽利充編集, 中山書店, 2013

井上紘輔, 寺田典生: 章 疾患別処方例の実際・17 尿細管性アシドーシス. 腎臓病薬物療法実践ガイド, pp363-369, 丹羽利充編集, 中山書店, 2013

谷口義典, 濱田佳寿, 島村芳子, 寺田典生: 慢性腎不全治療(保存期および透析), 3 薬物治療 利尿薬. 腎不全治療レシピ, pp188-194, 丹羽利充編, 医学出版, 2013

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺田 典生 (TERADA, Yoshio)

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号: 30251531