

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04034

研究課題名（和文）ビッグデータを用いた全ゲノム情報解析による腎臓リハビリテーションの個別化構築

研究課題名（英文）Renal rehabilitation: its mechanism and whole genome information analysis using big data

研究代表者

上月 正博（Kohzuki, Masahiro）

東北大学・医学系研究科・名誉教授

研究者番号：70234698

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：625個の腎障害関連遺伝子の日本人保有率調査を行い、ToMMoに登録されているビッグデータを用いて腎障害リスク因子を検討した。また、腎障害関連遺伝子から導かれるrisk scoreとeGFRの関連を分析、同様にApoL1遺伝子多型とeGFRの関連の分析を進めた。また、腎機能悪化を予測するベースラインの危険因子を分析した。腎障害動物モデルでの運動療法による腎保護作用の機序として、運動が腎間質のコラーゲンを抑制すること、ならびに、腎臓のレニン・アンジオテンシン系を抑制すること、酸化ストレスを増やすNADPH oxidase と xanthine oxidase活性を抑制することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎臓リハビリテーションの中核の一つである運動療法による腎保護作用メカニズムに関して明らかにした。また、ビッグデータを用いて日本人の腎障害関連遺伝子の保有率調査を行うとともに、運動療法による腎保護作用の効果に関して、遺伝子や個別の影響がある可能性を示唆した。一方、腎機能障害合併心筋梗塞患者に対する運動療法の腎保護効果の程度は一日歩数や退院時の運動耐容能と相関するを示した。透析患者では下肢に対する経皮的微弱電気刺激でも有効であることを証明し、運動療法に対して積極的でない腎障害患者（特に透析患者）に対して、患者負担の少ない代替腎保護法を提案できた。

研究成果の概要（英文）：We conducted a survey of the prevalence of 625 renal disorder-related genes in Japanese people, and examined renal disorder risk factors using big data registered in ToMMo. In addition, we analyzed the relationship between risk scores derived from renal injury-related genes and eGFR, and similarly analyzed the relationship between ApoL1 gene polymorphisms and eGFR. We also analyzed baseline risk factors predictive of worsening renal function. The mechanism of renal protection by exercise therapy in animal models of renal injury is that exercise suppresses collagen in the renal interstitium, suppresses the renin-angiotensin system in the kidney, and increases NADPH oxidase and xanthine, which increase oxidative stress. It was found to suppress oxidase activity.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：リハビリテーション 慢性腎臓病 運動療法 腎保護作用 ゲノム解析 ビッグデータ

1. 研究開始当初の背景

申請者が科学研究費補助金等により行ってきた腎臓リハビリテーション(以下、腎臓リハ)に関する基礎研究や共同開発した負荷可変式携帯型エルゴメータを用いる臨床研究を通じて、糖尿病以外の腎症や軽症～中等症の腎症の適応拡大を目指すためのエビデンス構築とビッグデータを用いた全ゲノム情報解析による生活習慣と腎機能障害などの分析を通じて、腎臓リハプログラムの個別化構築を行う。

2. 研究の目的

腎臓リハは、腎疾患や透析医療に基づく身体的・精神的影響を軽減させ、症状を調整し、生命予後を改善し、心理社会的ならびに職業的な状況を改善することを目的として、運動療法、食事療法と水分管理、薬物療法、教育、精神・心理的サポートなどを行う、長期にわたる包括的なプログラムである。基礎・臨床の両面の研究が実り、平成30年診療報酬改定での高度腎機能障害患者指導加算の載(運動指導)に成功した。本研究では、申請者が科学研究費補助金等により行ってきた腎臓リハに関する基礎研究や共同開発した負荷可変式携帯型エルゴメータを用いる臨床研究を通じて、糖尿病以外の腎症や軽症～中等症の腎症の適応拡大を目指すためのエビデンス構築とビッグデータを用いた全ゲノム情報解析による腎臓リハプログラムの個別化構築である。

3. 研究の方法

糖尿病性腎症以外の慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)モデルとして有名な5/6腎摘出モデルなどの腎障害動物モデルを用いて、長期的運動による腎機能改善効果のメカニズムを明らかにする。さらに、ビッグデータを用いた全ゲノム情報解析により、運動療法による腎機能改善や心血管疾患の発生に影響を及ぼす因子を網羅的に解析し、その結果を用いることで、腎臓リハプログラムの個別化構築をめざす。また、東北メディカルメガバンクに登録されている67,000人のDNA、血清、尿、ゲノム配列情報/多型情報、疫学情報(産科的疾患、家計付横断解析に関する基本情報)、生化学検査情報、調査票情報を得る。採血データで腎機能障害を有する被験者を抽出し、5年後のデータと比較して、腎機能障害が改善した群および悪化した群の2群に分ける。本研究においてCKD患者数は有病率を8%で計算すると5,360人存在すると予想できる。2群において匿名化保存されている生体試料(ゲノム情報、血液、尿)および生活習慣調査情報(食事、喫煙、飲酒、歩数等)の統計学的解析を行い、腎機能障害に影響を及ぼす因子を明らかにする。

4. 研究成果

(1)ゲノム研究

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)から発表されている625個の腎障害関連遺伝子の日本人における保有率調査のほか、ToMMoに登録されているビッグデータ(血清、尿、疫学情報、調査票情報)も用いて腎障害リスク因子を検討した。具体的には地域住民コホート67Kデータのうち、JPAV2のSNP情報が付与された集団を用い、腎障害関連遺伝子から導かれるrisk scoreとeGFRの関連を分析、同様にApoL1遺伝子多型とeGFRの関連の分析を進めた。またベースライン腎機能異常者(約5000名)のうち詳細二次調査における腎機能改善群と腎機能悪化群を比較し、腎機能悪化を予測するベースラインの危険因子を分析した。この解析にはApoL1多型あるいは625個のSNPから計算されたPRSと生活習慣の組み合わせを用いた。本研究に関しては東北メディカルメガバンクのゲノムセンターの支援を受けて研究の実施を進めた。2021年度はCOVID-19感染症拡大のため、研究担当者が東北大学病院から東北公済病院(COVID-19感染症の受け入れ病院)へ一時派遣され、その後、東北大学に復帰するものの個人的な理由での転職のために2023年3月末で退職した。また、雇用していた研究支援者が解析途中で転職(海外青年協力隊員として転職)してしまい、さらなる詳細な分析を進めることができなかった。

(2)腎不全モデルでの基礎研究

腎障害動物モデルを用いて、長期的運動による腎機能改善効果のメカニズムを明らかにした。5/6腎摘除して作成したCKDラットモデルに対する運動療法により、血圧低下と腎保護作用が認められた。その作用機序として、5/6腎摘除ラットでは腎collagen type I、TGF- β 1、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、angiotensinogen、angiotensin-converting enzyme (ACE)、(pro)renin receptor and angiotensin II type 1 receptor発現が亢進している一方、運動が腎collagen type I、TGF- β 1、TIMP-1、angiotensinogen、ACEの発現を抑制した。すなわち、運動が腎間質のコラーゲン造成を抑制すること、ならびに、腎臓のレニン・アンジオテンシン(RA)系を抑制することが示唆された。さらに、本モデルの腎保護作用には、運動が酸化ストレスを増やすNADPH oxidaseとxanthine oxidase活性を抑制する機序もあることが示唆された。Dahl食塩感受性ラットにフルクトース負荷させて作成したCKDラットモデルに対する運動療法

により、血圧低下並びに腎保護作用が認められた。その作用機序として、血漿レニン活性と MasR の発現の抑制、ACE、ACE2 発現の増加が認められたことから、このモデルでの腎保護には RA 系の抑制が関与していることが示唆された。Dahl 食塩感受性ラットに高食塩負荷させて作成した CKD ラットモデルに対する運動療法により、血圧低下を介さずに腎保護作用が認められた。その作用機序として、腎髄質での angiotensinogen と angiotensin II type 1 receptor の発現の抑制、腎皮質での ACE、ACE2 発現の増加が認められたことから、このモデルでの腎保護には RA 系の抑制が関与していることが示唆された。

(3)CKD 患者での臨床研究

CKD 患者を含む腎機能障害を合併した心筋梗塞患者に対する運動療法を中心とした後期回復期～生活期（維持期）リハビリの効果として、心機能のみならず、腎機能（eGFR）が改善すること、その程度は一日歩数や退院時の運動耐容能と相関することが示された。また、腎機能改善のために必要な運動閾値は1日約 4,000 歩程度であることが明らかになった。透析患者に対するリハビリとして、透析中のエルゴメータなどによる運動療法が有効であることが知られているが、ホーマーイオン研究所製 G-TES という下肢に対する経皮的微弱電気刺激（1回 40 分、週 3 回、12 週間）でも有効であることを証明し、運動療法に代替できる物理療法の可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Xu Lusi, Hu Gaizun, Qiu Jiahe, Miura Takahiro, Yamakoshi Seiko, Namai-Takahashi Asako, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Exercise Training Prevents High Fructose-Induced Hypertension and Renal Damages in Male Dahl Salt-Sensitive Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine & Science in Sports & Exercise	6. 最初と最後の頁 202 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/MSS.0000000000003100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sato Toshimi, Morishita Shinichiro, Ono Masahiro, Funami Yoshinari, Hayao Keishi, Kusano Daichi, Kohzuki Masahiro	4. 巻 57
2. 論文標題 Peak exercise oxygen uptake and changes in renal function in patients after acute myocardial infarction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Heart & Lung	6. 最初と最後の頁 277 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrtlng.2022.10.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Homma Midori, Miura Misa, Hirayama Yo, Takahashi Tamao, Miura Takahiro, Yoshida Naoki, Miyata Satoshi, Kohzuki Masahiro, Ebihara Satoru	4. 巻 11
2. 論文標題 Belt Electrode-Skeletal Muscle Electrical Stimulation in Older Hemodialysis Patients with Reduced Physical Activity: A Randomized Controlled Pilot Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 6170 ~ 6170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11206170	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamakoshi Seiko, Nakamura Takahiro, Xu Lusi, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 12
2. 論文標題 Exercise Training Ameliorates Renal Oxidative Stress in Rats with Chronic Renal Failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 836 ~ 836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12090836	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 SAKUYAMA AKIHIRO, OGAWA YOSHIKO, XU LUSI, KOMATSU MIWA, MIURA TAKAHIRO, NAMAI-TAKAHASHI ASAKO, KOHZUKI MASAHIRO, ITO OSAMU	4. 巻 54
2. 論文標題 Effects of Exercise Training on the Renin Angiotensin System in the Kidneys of Dahl Salt-Sensitive Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine & Science in Sports & Exercise	6. 最初と最後の頁 1105 ~ 1113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/MSS.0000000000002901	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 吉田直記、上月正博	4. 巻 58
2. 論文標題 ゲノム解析と内部障害リハビリテーション医学	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 1144-1148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/jjrmc.58.1144	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugisawa Jun, Matsumoto Yasuharu, Kohzuki Masahiro, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 328
2. 論文標題 Beneficial effects of exercise training on physical performance in patients with vasospastic angina	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 14 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Cao Pengyu, Ito Osamu, Ito Daisuke, Rong Rong, Zheng Yang, Kohzuki Masahiro	4. 巻 2020
2. 論文標題 Combination of Exercise Training and SOD Mimetic Tempol Enhances Upregulation of Nitric Oxide Synthase in the Kidney of Spontaneously Hypertensive Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/2142740	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ma Yixuan, Zhang Wen, Han Peipei, Kohzuki Masahiro, Guo Qi	4. 巻 Volume 15
2. 論文標題 Osteosarcopenic Obesity Associated with Poor Physical Performance in the Elderly Chinese Community	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Interventions in Aging	6. 最初と最後の頁 1343 ~ 1352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/CIA.S257739	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yokota Junichi, Ogawa Yoshiko, Takahashi Yoshimi, Yamaguchi Nobuhiro, Onoue Noriko, Shinozaki Tsuyoshi, Kohzuki Masahiro	4. 巻 35
2. 論文標題 Dysphagia worsens short-term outcomes in patients with acute exacerbation of heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1429 ~ 1438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01617-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamakoshi Seiko, Ito Osamu, Rong Rong, Ohsaki Yusuke, Nakamura Takahiro, Hirose Takuo, Takahashi Kazuhiro, Mori Takefumi, Totsune Kazuhito, Kohzuki Masahiro	4. 巻 75
2. 論文標題 High Salt Intake? Increased (Pro)renin Receptor Expression Is Exaggerated in the Kidney of Dahl Salt-Sensitive Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1447 ~ 1454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13905	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Yoshiko, Takahashi Junta, Sakuyama Akihiro, Xu Lusi, Miura Takahiro, Muroya Yoshikazu, Ito Daisuke, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 38
2. 論文標題 Exercise training delays renal disorders with decreasing oxidative stress and increasing production of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in Dahl salt-sensitive rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1336 ~ 1346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002409	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itagaki Atsunori, Sakurada Koji, Matsuhama Minoru, Yajima Junji, Yamashita Takeshi, Kohzuki Masahiro	4. 巻 76
2. 論文標題 Impact of frailty and mild cognitive impairment on delirium after cardiac surgery in older patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 147 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.02.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Origuchi Hideki, Itoh Haruki, Momomura Shin-ichi, Nohara Ryuji, Daida Hiroyuki, Masuda Takashi, Kohzuki Masahiro, Makita Shigeru, Ueshima Kenji, Nagayama Masatoshi, Omiya Kazuto, Adachi Hitoshi, Goto Yoichi	4. 巻 84
2. 論文標題 Active Participation in Outpatient Cardiac Rehabilitation Is Associated With Better Prognosis After Coronary Artery Bypass Graft Surgery J-REHAB CABG Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 427 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0650	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hu Gaizun, Xu Lusi, Ma Yixuan, Kohzuki Masahiro, Ito Osamu	4. 巻 318
2. 論文標題 Chronic exercise provides renal-protective effects with upregulation of fatty acid oxidation in the kidney of high fructose-fed rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F826 ~ F834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00444.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Bennett Paul N., Kohzuki Masahiro, Geovana Martin	4. 巻 32
2. 論文標題 Global Policy Barriers and Enablers to Exercise and Physical Activity in Kidney Care	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Renal Nutrition	6. 最初と最後の頁 441 ~ 449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.jrn.2021.06.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計12件

1. 著者名 上月正博	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文響社	5. 総ページ数 160
3. 書名 運動を頑張らなくても腎機能がみるみる強まる食べ方大全	

1. 著者名 上月 正博	4. 発行年 2023年
2. 出版社 日本文芸社	5. 総ページ数 160
3. 書名 上月式 名医が教える腎機能のための食品成分BOOK	

1. 著者名 上月正博	4. 発行年 2023年
2. 出版社 永岡書店	5. 総ページ数 256
3. 書名 東北大学病院式 腎機能を自力で強くする食事と運動	

1. 著者名 上月正博	4. 発行年 2023年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 78
3. 書名 脳心血管病 予防と治療戦略	

1. 著者名 上月正博、山下武志、村松俊裕、尾山純一、櫻田 香、桑原武志、古川哲史	4. 発行年 2023年
2. 出版社 マキノ出版	5. 総ページ数 216
3. 書名 不整脈・心房細動 自分で治す最強事典	

1. 著者名 上月正博	4. 発行年 2022年
2. 出版社 永岡書店	5. 総ページ数 64
3. 書名 腎機能が改善する！ 東北大学病院式 腎臓いきいき体操	

1. 著者名 上月正博	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本文芸社	5. 総ページ数 128
3. 書名 眠れなくなるほど面白い 図解 腎臓の話	

1. 著者名 上月正博	4. 発行年 2022年
2. 出版社 マキノ出版	5. 総ページ数 160
3. 書名 心臓を長持ちさせる 東北大式ゆる筋トレ	

1. 著者名 上月正博	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 184
3. 書名 日常診療に取り入れよう！ 継続できる内科疾患のリハビリ・運動療法【電子版付】	

1. 著者名 上月 正博	4. 発行年 2021年
2. 出版社 マキノ出版	5. 総ページ数 152
3. 書名 血管をよみがえらせる 長生き体操	

1. 著者名 上月正博	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文響社	5. 総ページ数 168
3. 書名 食べてやせる！若返る！病気を防ぐ！たんぱく質・プロテイン医学部教授が教える最高のとり方大全	

1. 著者名 上月正博	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文響社	5. 総ページ数 152
3. 書名 腎機能 自力で強化！ 腎臓の名医が教える最新1分体操大全	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	海老原 覚 (Ebihara Satoru) (90323013)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	伊藤 修 (Ito Osamu) (00361072)	東北医科薬科大学・医学部・教授 (31305)	
研究分担者	趙 彩尹 (Cho Cheyoon) (70834654)	下関市立大学・経済学研究科・准教授 (25501)	
研究分担者	原田 卓 (Harada Taku) (70292216)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	吉田 直記 (Yoshida Naoki) (80900290)	東北大学・医学系研究科・助手 (11301)	追加：2021年1月26日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関