

令和元年6月3日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09603

研究課題名（和文）急性腎障害回復後の腎障害進展における病態解明

研究課題名（英文）Renal injury progression after acute kidney injury

研究代表者

土井 研人（Doi, Kent）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80505892

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では急性腎障害(acute kidney injury: AKI)回復後の慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)進展を動物モデルで再現することを目的とした。大動脈縮窄(Transverse Aortic Constriction: TAC)圧負荷心不全モデルと腎虚血再灌流モデルを組み合わせることで、臨床的に数多くみられる心腎連関症候群を再現し検討を進めた。心不全マウスにおける腎虚血再灌流障害の長期的な影響を線維化進展を中心に検討を行い、交感神経活性の亢進が腎障害に対して保護的に作用しているのではないかと知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性期病態の強い予後規定因子である急性腎障害は、長期的な予後としての慢性腎臓病の発症および進展にも大きく関与していることがヒトにおける多数の疫学的検討から明らかとされている。一方、その病態機序については不明な点が多く、本研究で明らかとされたメカニズムに対する介入が慢性腎臓病進展を抑制しうる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study is aimed to replicate chronic kidney disease (CKD) progression after acute kidney injury (AKI) by using animal models. Combination of Transverse Aortic Constriction (TAC) heart failure model and renal ischemia reperfusion injury model enabled to mimic human cardiorenal syndrome, which is frequently observed in the clinical settings. Evaluating long-term renal fibrotic change after renal ischemia reperfusion injury in heart failure mice suggested the protective role of sympathetic nerve activation against renal injury.

研究分野：腎臓病学

キーワード：急性腎障害 慢性腎臓病 心腎連関症候群

1. 研究開始当初の背景

急性期病態の強い予後規定因子である急性腎障害は、長期的な予後としての慢性腎臓病の発症および進展にも大きく関与していることがヒトにおける多数の疫学的検討から明らかとされている。一方、その病態機序については不明な点が多く、そのメカニズムを明らかにすることは、急性腎障害によって惹起された慢性腎臓病進展を抑制しうることが期待されている。

2. 研究の目的

急性腎障害(AKI)回復後の腎障害の進展、すなわち慢性腎臓病(CKD)に移行するメカニズムを明らかにする基礎研究が盛んであるが、若年健康者に生じた AKI が CKD あるいは ESRD にまで進展することは比較的まれであり、高齢者に CKD や心血管病変を合併した場合、AKI 回復後も腎障害の加速的な悪化を生じることが圧倒的に多い。このような臨床的背景があるにも関わらず、動物モデルを用いた基礎研究においては依然として比較的若年の健康な動物を用いた検討がなされている。本研究では実際の臨床における AKI 回復後の CKD 進展を CKD あるいは心不全動物モデルで再現することを第 1 の目的とし、次にどのようなメカニズムで AKI 回復後の CKD 進展が制御されているのかを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

複数の組み合わせで Two-hit モデルの作成を行い、あらかじめ障害を導入していた群において AKI 回復後の CKD 進展が有意に悪化するパターンを同定することを目的とする。具体的には心不全発症後 AKI 導入前、(2)AKI 導入直後、(3)AKI 後 14-28 日後の CKD 移行期の 3 つの時点における腎障害の程度について解析を行った。

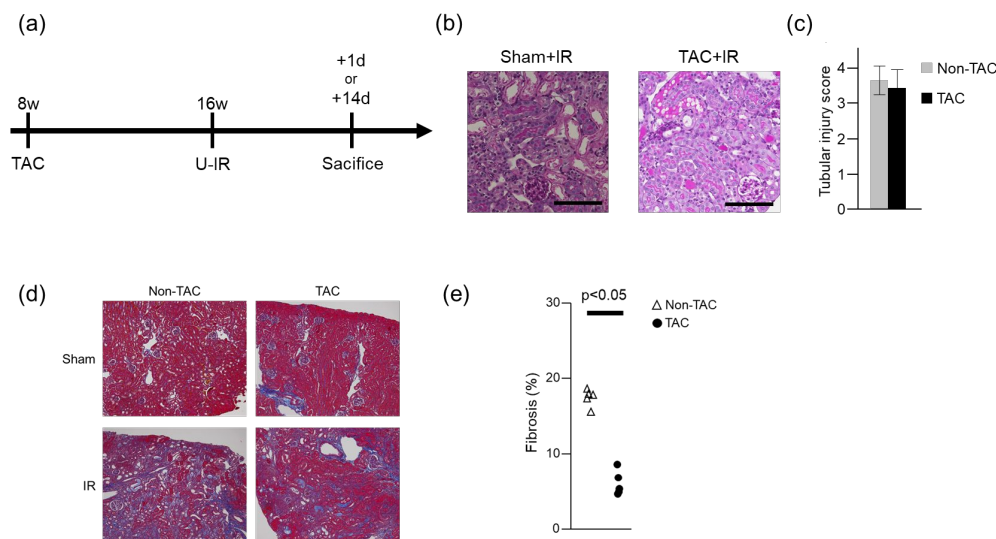
心不全モデルとしては、冠動脈結紮モデルおよび大動脈縮窄 (Transverse Aortic Constriction

: TAC) 圧負荷モデルを作成する(Takimoto E, Nat Med. 2005)。AKI モデルについては、腎虚血再灌流障害(IR)モデルを採用した。

4. 研究成果

TAC を作成して 8 週後に片側腎に IR を作成し、腎障害の程度を 24 時間後、14 日後に観察した(図 1a)。24 時間後の尿細管障害の程度は non-TAC+IR と TAC+IR では有意差は認めなかった(図 1b,c)が、14 日後では TAC+IR マウスのほうが、non-TAC+IR よりも有意に線維化が軽減していることが認められていた(図 1d,e)。

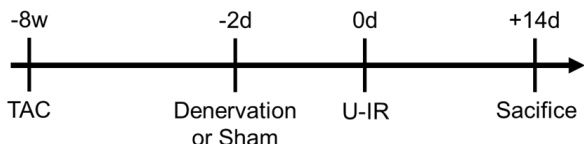
図 1



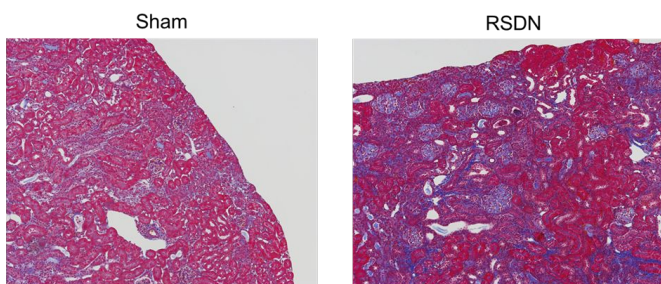
交感神経の影響を考え、TAC+IR に腎交感神経に介入を加えたところ、14 日後の線維化が増悪したことを確認した(図 2a,b,c)。心不全モデルマウスにおける AKI 後の CKD 進展の抑制に交感神経が関与していることが示唆された。

図 2

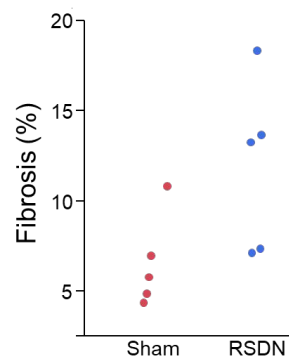
(a)



(b)



(c)



5 . 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〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：該当なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：松浦 亮

ローマ字氏名：Matsuura, Ryo

研究協力者氏名：山下 徹志

ローマ字氏名：Yamashita, Tetsushi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。