

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：16201  
研究種目：若手研究  
研究期間：2018～2022  
課題番号：18K16003  
研究課題名（和文）電解質・体液バランスから見た慢性腎臓病の筋萎縮のメカニズムの解明と治療法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of muscle atrophy in chronic kidney disease from the viewpoint of electrolyte and water balance

研究代表者  
山崎 大輔（Yamazaki, Daisuke）  
香川大学・医学部・協力研究員

研究者番号：50814216  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではマウスに腎除神経を施し、腎交感神経が体液バランスや筋萎縮にどのような影響を及ぼすかを検討した。若齢マウスでは腎除神経により経時的な尿量減少、肝臓における尿素産生亢進、全身の水分含量増加が生じ、腎除神経が体液保持作用を有することを確認した。また高齢マウスでは、若齢マウスと比較して全身の水分含量が減少しているが、この高齢マウスでみられる水分含量の減少が、腎除神経により抑制され、高齢マウスにおいても腎除神経が体液保持作用を有することを確認した。高食塩摂取モデルにおいては、sham群で生じる全身性体液保持機構活性化に伴う体重減少を、腎除神経はその体液保持作用により抑制していることが判明した。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は慢性腎臓病の筋萎縮のメカニズムを電解質・体液バランスや交感神経の観点から解明し、新しい筋萎縮の予防・治療開発に繋げることを目的とした。今回の研究結果より、腎除神経は若齢あるいは高齢マウスにおいても体液保持作用を示し、高齢化によって生じる体液量減少や、高食塩摂取に伴う筋肉の異化・体重減少を抑制できることが示唆された。腎交感神経活動が、抗老化や筋萎縮の新たな予防・治療標的となる可能性が考えられた。

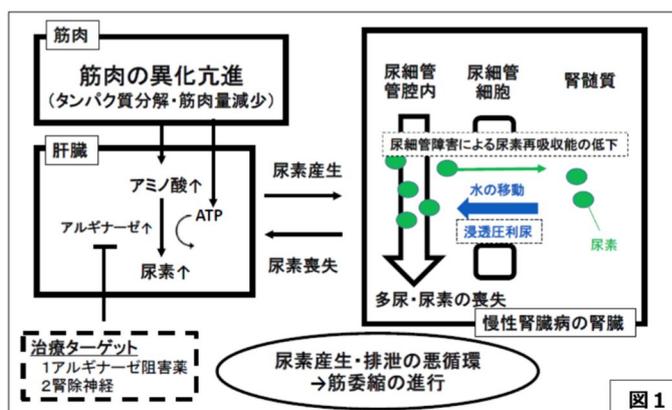
研究成果の概要（英文）：In this study, renal denervation was performed in mice to examine the effects of renal sympathetic nerves on fluid balance and muscle atrophy. In young mice, renal denervation decreased urine volume, increased urea production in the liver, and increased total body water content, confirming that renal denervation has a water conservation effect. Renal denervation suppressed the decrease in total body water content observed in aged mice, confirming that renal denervation has a water conservation effect even in aged mice. In the high salt intake model, renal denervation suppressed body weight loss associated with activation of the systemic fluid retention mechanism in the sham group.

研究分野：腎臓

キーワード：腎除神経 食塩 筋萎縮 体液貯留

### 1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病の患者は筋肉量および筋力の低下が生じることも知られている。筋萎縮は、骨折、代謝疾患、寝たきり、死亡などのリスクを上昇させてしまうことから、慢性腎臓病患者における筋萎縮の治療法の開発が世界的に求められているが、未だ解決策が存在しない。申請者らのグループは、最近の研究から、腎臓のみならず肝臓や筋肉も電解質・体液バランスを調節しており、特に筋肉が電解質・体液量の恒常性を維持する際には、筋肉の蛋白質分解（筋肉量の減少）を介して生じる尿素産生や内因性の水産生（異化）が必要であることを報告している (Kitada K et al. 2017: 文献)。更に、我々はこの電解質・体液バランス異常に伴う筋萎縮のメカニズムに腎交感神経活動が関与していることも明らかにしている (Morisawa N et al. 2020: 文献)。従って、腎臓の交感神経は肝臓の尿素産生や筋肉融解を制御する重要な因子であり、腎除神経処置によって、電解質・体液バランス異常に伴う筋肉量低下を予防・治療できる可能性がある (図)。



臓のみならず肝臓や筋肉も電解質・体液バランスを調節しており、特に筋肉が電解質・体液量の恒常性を維持する際には、筋肉の蛋白質分解（筋肉量の減少）を介して生じる尿素産生や内因性の水産生（異化）が必要であることを報告している (Kitada K et al. 2017: 文献)。更に、我々はこの電解質・体液バランス異常に伴う筋萎縮のメカニズムに腎交感神経活動が関与していることも明らかにしている (Morisawa N et al. 2020: 文献)。従って、腎臓の交感神経は肝臓の尿素産生や筋肉融解を制御する重要な因子であり、腎除神経処置によって、電解質・体液バランス異常に伴う筋肉量低下を予防・治療できる可能性がある (図)。

### 2. 研究の目的

本研究では、筋萎縮のメカニズムおよび治療標的を解明し、筋萎縮に対する予防・治療法の開発を目的としている。そこで、腎交感神経が電解質・体液バランスや筋肉融解を制御する重要な因子であることに着目し、腎除神経処置が、電解質・体液バランスにどのような影響を与えるか、また電解質・体液バランス異常に伴う筋肉量低下を予防できるかを慢性腎臓病モデルで検討し、その後、慢性腎臓病モデルで検討する方針とした。

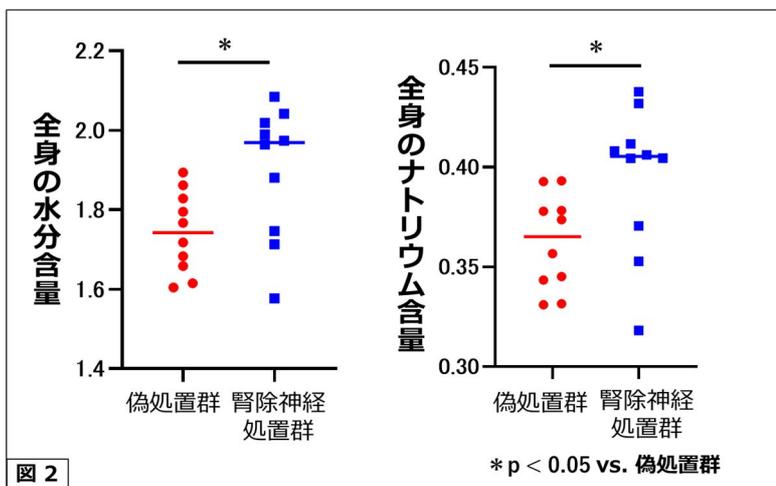
### 3. 研究の方法

- (1) 8週齢 C57/B6J マウスに腎除神経処置または偽手術処置を施し、6週間あるいは110週間後の肝臓における尿素産生量・尿量・体内水分含量・体内ナトリウム含量を測定した。
- (2) 腎除神経処置あるいは偽手術処置を施した8週齢 C57/B6J マウスに正常食塩食(0.3% NaCl 食)もしくは高食塩食(4%NaCl 食 + 生理食塩水)を6週間摂取させ、肝臓における尿素産生量・体重・体内水分含量・体内ナトリウム含量を測定した。

## 4. 研究成果

### (1) 腎除神経処置が電解質・体液バランスに与える影響

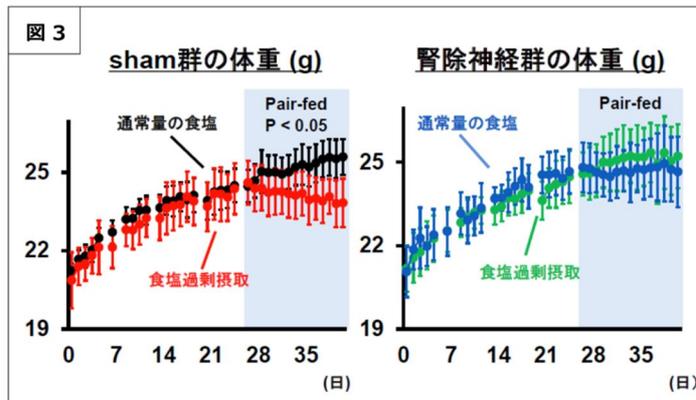
術後 6 週後の若齢マウスでは、腎除神経処置により経時的な尿量減少、肝臓における尿素産生亢進、全身の水分・ナトリウム含量増加が生じ、腎除神経処置の体液保持作用が確認された (図 2)。術後 110 週経過した高齢偽手術処置群では、若齢偽手術処置群と比較して有意に全身の水分・ナトリウム含量が減少していた。



この高齢マウスでみられる水分・ナトリウム含量の減少は、腎除神経処置により有意に抑制されており、高齢マウスにおいてもその体液保持作用が認められた。

### (2) 腎除神経処置は高食塩摂取による体液保持機構活性化に伴う体重減少を抑制する。

偽手術処置群では、高食塩摂取により自由摂取間に摂餌量が増加したが、体重は同程度であった。また、高食塩摂取は pair feeding により体重を減少させ、肝臓における尿素産生を亢進させた。一方、腎除神経処置群では、高食塩摂取による自由摂取間の摂餌量増加、pair feeding 間の体重減少、尿素産生の亢進は認められなかった (図 3)。高食塩摂取モデル



ルにおいては、偽手術処置群で生じる全身性体液保持機構活性化に伴う体重減少を、腎除神経処置はその体液保持作用により抑制した可能性がある。

以上より腎除神経処置は若齢あるいは高齢マウスにおいても体液保持作用を示し、高齢化によって生じる体液量減少や、高食塩摂取に伴う筋肉の異化・体重減少を抑制できることが示唆された。腎交感神経活動は、抗老化や筋萎縮の新たな予防・治療標的となる可能性があり、慢性腎臓病でも同様の現象が認められるかを検討していく予定である。

<引用文献>

Kitada K et al. 2017

High-salt intake reprioritizes osmolyte and energy metabolism for body fluid conservation. *J Clin Invest*, 127 (5): 1944-1959

Morisawa N et al. 2020

Renal sympathetic nerve activity regulates cardiovascular energy expenditure in rats fed high salt. *Hypertens Res*, 43 (6): 482-491

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Morisawa N, Kitada K, Fujisawa Y, Nakano D, Yamazaki D, Kobuchi S, Li L, Zhang Y, Morikawa T, Konishi Y, Yokoo T, Luft FC, Titze J, Nishiyama A.	4. 巻 43 (6)
2. 論文標題 Renal sympathetic nerve activity regulates cardiovascular energy expenditure in rats fed high salt.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 482-491
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-019-0389-1	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6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 5/6腎摘に伴う腎尿濃縮力低下と体液喪失は、多臓器の体液保持機構を活性化し、体液貯留・血圧上昇を起こす
2. 発表標題 北田研人・森澤紀彦・中野大介・Jens T. 西山成.
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会、横浜
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Norihiko Morisawa, Kento Kitada, Yoshihide Fujisawa, Daisuke Nakano, Daisuke Yamazaki, Jens Titze and Akira Nishiyama.
2. 発表標題 Renal Denervation Improves the Survival Rate Independent of Blood Pressure in High Salt-Fed Dahl Salt-Sensitive Rats.
3. 学会等名 18th Asian Pacific Congress of Nephrology, Hong-Kong.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 DaisukeYamazaki
2. 発表標題 Renal denervation prevents high salt induced body weight loss
3. 学会等名 Internal Society of Nephrology Frontiers meeting, Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎大輔
2. 発表標題 腎除神経は尿中Na+排泄量とは非依存的に高食塩摂取による体重減少を抑制する
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会、新潟
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 DaisukeYamazaki
2. 発表標題 Renal denervation inhibits high salt-induced body weight loss independently of urinary sodium excretion
3. 学会等名 18th World Congress of basic and clinical pharmacology, Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 DaisukeYamazaki
2. 発表標題 Renal denervation inhibits high salt-induced body weight loss independently of urinary sodium excretion and liver sympathetic nerve system
3. 学会等名 第1回四国4大学合同研究発表会、愛媛
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------