

令和 4 年 6 月 30 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08682

研究課題名(和文) バイオマーカーによる腎障害介入の効果判定とその発現調節に関する研究

研究課題名(英文) Study on biomarker of kidney injury therapy and its regulation mechanism

研究代表者

森 潔 (Mori, Kiyoshi)

静岡県立大学・薬学部・特任教授

研究者番号：60343232

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：急性腎障害のバイオマーカーであるneutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)の血中濃度は、肥満において上昇する。エネルギー代謝におけるNGALの意義を明らかにすることを目的として、野生型およびNGAL欠損マウスに高脂肪食あるいは寒冷暴露負荷を行った。NGAL欠損マウスでは、エネルギー消費の亢進と褐色脂肪組織の肥大がより強く起こり、肥満と体温低下の抑制を招き、内因性NGALは交感神経系と熱産生を負に制御していた。さらに寒冷暴露後のNGAL欠損マウスでは体温の上昇を呈した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

以上の結果より、NGALは交感神経の制御によりエネルギー代謝を抑制的に働いていることが考えられる。さらに尿中NGALについて、脳外科手術後、突然発症した急性膀胱炎による乏尿性AKIにおいても、早期の尿中NGAL上昇は軽度で、腎実質性AKIを除外し大量輸液を行う判断に有用であった症例や、また免疫チェックポイント阻害薬を用いたがん治療を行った場合に、副作用として急性尿細管間質性腎炎が起こるこの病態において、尿中NGALが上昇し、ステロイド治療により低下した2症例について報告しており、臨床におけるNGALの意義を示唆している。

研究成果の概要(英文)：Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an iron carrier protein whose circulating level is increased by kidney injury, bacterial infection and obesity, but its metabolic consequence remains elusive. To clarify the physiological role of NGAL in energy homeostasis, wild-type and NGAL-deficient mice were subjected to a high-fat diet or cold exposure. NGAL-deficient mice showed exhibited larger brown adipose tissues (BAT) and gained less body weights as compared to WT mice. These data suggest that endogenous NGAL negatively regulated the sympathetic nervous system and thermogenesis. When exposed to cold condition, KO mice showed higher body temperature and more intense 18F-fluorodeoxyglucose uptake in BAT, which were cancelled by adrenergic receptor blocker. These results suggest that NGAL possesses anti-thermogenic effects through inhibition of BAT activity.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：急性腎障害 バイオマーカー NGAL

1. 研究開始当初の背景

急性腎障害 (acute kidney injury, AKI) は透析導入や死亡に至る可能性を有するが、AKI に確実に有効な治療法は実在しない。尿中 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) と liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) が AKI の早期診断を可能とするバイオマーカーとして国内保険収載されているが、AKI 早期診断後にどのように治療介入へ反映させるのかについては未だ十分な臨床研究が行われていない。本研究ではバイオマーカーによる腎障害介入の効果判定、及びバイオマーカーの発現調節と生物作用に関する多面的研究を推進する。

2. 研究の目的

AKI は透析導入や死亡に至る可能性を有する重篤な疾患である。しかし国内外のガイドラインでは AKI に対して確実に有効な治療法は実在しないことが再確認されている。尿 NGAL と L-FABP が AKI の早期診断を可能とするバイオマーカーとして国内保険収載されているが、AKI 早期診断後にどのように治療介入へ反映させるのかについては未だ十分な臨床研究が行われていない。本研究ではバイオマーカーによる腎障害介入の効果判定、およびバイオマーカーの発現調節と生物作用に関する多面的研究を推進し、バイオマーカーを中心とした視点から腎臓病診療の進歩・改善に貢献することを目指す。

3. 研究の方法

腎障害における障害部位は糸球体、尿細管、腎間質、腎動脈、腎静脈、尿路と極めて多彩である。とくに原因に応じた AKI の治療のためには、心カテーテル治療や心臓血管手術による血行再建、感染症に対する抗菌薬治療、腎炎に対する免疫抑制療法など、全く異なるアプローチによる個別治療が必要である。一方で医療疫学の発展に伴い、数百から数万人規模で症例をプールした臨床研究が推奨されており、病態別に細分化された臨床研究が進みづらい状況となっている。さらに AKI の現場では腎生検を行うことは困難であるため、非侵襲的に繰り返し測定可能なバイオマーカーの情報を駆使することが重要である。そこで本研究では、以下の研究を推進する。

血中 NGAL が交感神経系に及ぼす作用、急性血液浄化療法の離脱時期における尿中 NGAL の意義、薬剤性腎障害の発症期・回復期の尿中 NGAL の意義、などを明らかにすることを計画した。

4. 研究成果

血中 NGAL が交感神経系に及ぼす作用

AKI のバイオマーカーである NGAL の血中濃度は、肥満者および肥満マウスにおいて上昇し、白色脂肪組織における NGAL 遺伝子発現と連動している。エネルギー代謝における NGAL の意義を明らかにすることを目的として、野生型および NGAL 欠損マウスに高脂肪食あるいは寒冷暴露負荷を行った。NGAL 欠損マウスでは、エネルギー消費の亢進と褐色脂肪の活性化がより強く起こり、肥満の抑制、体温低下の抑制を招き、内因性 NGAL は交感神経系と熱産生を負に制御していることが明らかとなった。今回、内因性 NGAL が脳内体温中枢～交感神経を抑制しているのか、褐色脂肪組織自体の交感神経シグナル感受性を抑制しているのかを推測するために、野生型および NGAL 欠損マウスに寒冷刺激を行い、褐色脂肪内のカテコラミン含量を測定した。その結果、寒冷暴露後の NGAL 欠損マウスではノルアドレナリンの含有量がより強く低下しており、交感神経終末のノルアドレナリン放出が亢進していると考えられた。一方で不死化褐色脂肪株にカテコラミンを添加すると、p38MAP キナーゼのリン酸化と uncoupling protein 1 (UCP1) の発現誘導が見られたが、この実験系に NGAL を共存させても変化は見られなかった。このことから血中 NGAL の作用点は褐色脂肪よりも交感神経系であることが示唆された。

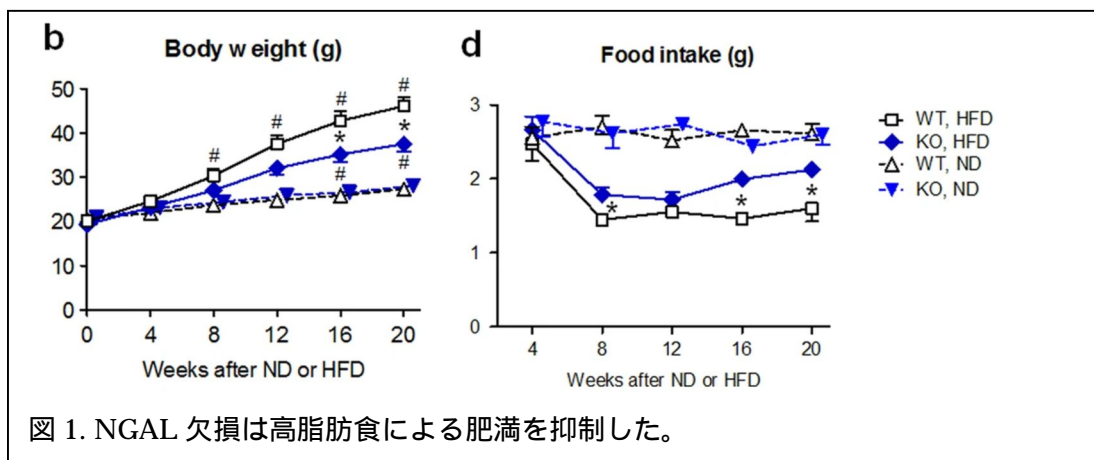


図 1. NGAL 欠損は高脂肪食による肥満を抑制した。

急性血液浄化療法の離脱時期における尿中 NGAL の意義

尿中 NGAL は、尿中 L-FABP とは異なり、脱水・腎前性 AKI での上昇は軽度であるという特徴を有している。脳外科手術後、突然発症した急性膀胱炎による乏尿性 AKI においても、早期の尿中 NGAL 上昇は軽度で、腎実質性 AKI を除外し大量輸液を行う判断に有用であった症例を報告した。

薬剤性腎障害の発症期・回復期の尿中 NGAL の意義

また免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) を用いたがん治療を行った場合に、副作用として急性尿細管間質性腎炎 (ATIN) が起こることがあるが、この病態で、尿中 NGAL が上昇し、ステロイド治療により低下した 2 症例を報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hata Yusuke, Kuwabara Takashige, Mori Kiyoshi, Kan Youngna, Sato Yuki, Umemoto Shuro, Fujimoto Daisuke, Kanki Tomoko, Nishiguchi Yoshihiko, Yokoi Hideki, Kakizoe Yutaka, Izumi Yuichiro, Yanagita Motoko, Mukoyama Masashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Ablation of Myeloid Cell MRP8 Ameliorates Nephrotoxic Serum-induced Glomerulonephritis by Affecting Macrophage Characterization through Intraglomerular Crosstalk	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59970-9	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 Ozawa Shota, Matsubayashi Masaya, Nanaura Hitoki, Yanagita Motoko, Mori Kiyoshi, Asanuma Katsuhiko, Kajiwaru Nobuyuki, Hayashi Kazuyuki, Ohashi Hiroshi, Kasahara Masato, Yokoi Hideki, Kataoka Hiroaki, Mori Eiichiro, Nakagawa Takahiko	4. 巻 295
2. 論文標題 Proteolytic cleavage of Podocin by Matriptase exacerbates podocyte injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 16002 ~ 16012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013721	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 Mori Kiyoshi, Mori Noriko	4. 巻 1
2. 論文標題 Diagnosis of AKI: Clinical Assessment, Novel Biomarkers, History, and Perspectives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine (Terada, Wada and Doi Eds.)	6. 最初と最後の頁 47 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-15-1108-0_4	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 村上雅章, 森潔, 木村翔太, 藤原祐一, 山本凱大, 森典子	4. 巻 36
2. 論文標題 出口部感染遷延のためのPDカテーテル抜去後に腹膜炎を認めた1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床透析	6. 最初と最後の頁 737 ~ 742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 田中聡、藤原佑一、木村翔太、山本凱大、伊東悠貴、岡村俊介、大川高生、村上雅章、松尾研、森潔、森典子	4. 巻 29
2. 論文標題 血液透析導入の期間限定トライアルの経験と課題	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 静岡県立総合病院医学雑誌	6. 最初と最後の頁 17～28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 静岡県立総合病院医師・静岡県健康福祉政策課	4. 巻 4/28号
2. 論文標題 県民データでリスク評価～人工透析・要介護	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 静岡新聞、夕刊一面	6. 最初と最後の頁 1～1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 木村翔太、森潔	4. 巻 1
2. 論文標題 AKIのバイオマーカー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CKD・AKI診療 ガイドラインの内側と外側 (成田一衛 編)	6. 最初と最後の頁 270～275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 森潔	4. 巻 1
2. 論文標題 尿N-アセチル- β -d-グルコサミニダーゼ (NAG) , 1ミクログロブリン , 2ミクログロブリン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床検査ガイド 2020年改訂版 (大西宏明 編)	6. 最初と最後の頁 996～998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yamada Hiroyuki, Doi Kent, Tsukamoto Tatsuo, Kiyomoto Hideyasu, Yamashita Kazuto, Yanagita Motoko, Terada Yoshio, Mori Kiyoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Low-dose atrial natriuretic peptide for prevention or treatment of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-019-2330-z	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 Yamada Ryo, Okawa Takao, Matsuo Ken, Suzuki Makoto, Mori Noriko, Mori Kiyoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Renal-limited thrombotic microangiopathy after switching from bevacizumab to ramucirumab: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-018-1194-9	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 Hata Yusuke, Kuwabara Takashige, Mori Kiyoshi, Kan Youngna, Sato Yuki, Umemoto Shuro, Fujimoto Daisuke, Kanki Tomoko, Nishiguchi Yoshihiko, Yokoi Hideki, Kakizoe Yutaka, Izumi Yuichiro, Yanagita Motoko, Mukoyama Masashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Ablation of Myeloid Cell MRP8 Ameliorates Nephrotoxic Serum-induced Glomerulonephritis by Affecting Macrophage Characterization through Intraglomerular Crosstalk	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59970-9	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 Okawa Takao, Murakami Masaaki, Yamada Ryo, Tanaka Satoshi, Mori Kiyoshi, Mori Noriko	4. 巻 20
2. 論文標題 One-stage operation for superficialization of native radio-cephalic fistula in obese patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Vascular Access	6. 最初と最後の頁 45 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1129729818762994	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 森潔
2. 発表標題 NGALによる多彩な鉄依存性作用
3. 学会等名 日本鉄バイオサイエンス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村翔太, 森潔, 伊東悠貴, 大川高生, 伊藤健太, 村上雅章, 松尾研, 田中聡, 森典子, 菅原照
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による薬剤性尿細管間質性腎炎の診断に尿中NGALが有用と考えられた2例
3. 学会等名 日本内科学会東海地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東悠貴, 中谷英仁, 田原康玄, 宮地良樹, 森典子, 森潔
2. 発表標題 静岡県健診ビックデータによる透析導入リスクの同定
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森潔, 田中聡, 森典子
2. 発表標題 尿中バイオマーカーを含めたAKIバイオマーカーの利用法のトレンド
3. 学会等名 日本急性血液浄化学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井輝、勝浦五郎、横井秀基、中尾一和、柳田素子、向山政志、森潔
2. 発表標題 肥満、エネルギー消費における鉄輸送蛋白 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) の意義
3. 学会等名 日本心脈管作動物質学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideki Yokoi, Keisuke Osaki, Yukiko Kato, Naohiro Toda, Akira Ishii, Keita P. Mori, Kiyoshi Mori, Masato Kasahara, Masashi Mukoyama, Motoko Yanagita
2. 発表標題 Matrix metalloproteinase-10 is a key molecule in aldosterone-induced glomerular injury in systemic guanylyl cyclase-A knockout mice
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology 2019, Melbourne (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaaki Murakami, Kiyoshi Mori, Syouta Kimura, Yu Souma, Gaidai Yamamoto, Syunsuke Okamura, Yuki Ito, Takao Okawa, Satoshi Tanaka, Noriko Mori, Shingo Hamamoto, Furushima Daisuke, Hiroshi Yamada, Masashi Mukoyama
2. 発表標題 Comparison of Peripheral Cutting Balloon Versus Conventional Balloon Angioplasty for Hemodialysis Vascular Access Stenosis: Prospective Randomized Controlled Trial
3. 学会等名 ASN Kidney Week (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyoshi Mori, Yuuki Itou, Tatsuo Yamamoto, Noriko Mori, Masato Kotani, Yoko Sato, Yasuharu Tabara, Eiji Nakatani
2. 発表標題 RISK FACTORS FOR THE INITIATION OF DIALYSIS THERAPY IN MIDDLE AGE TO ELDERLY PEOPLE WITHIN THE JAPANESE HEALTH CHECK POPULATION: THE SHIZUOKA STUDY
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology 2020, Abu Dhabi (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Yoshihiro Yamamoto, Satoshi Tanaka, Ken Matsuo, Atsuko Kawamura, Kenzo Kosaka, Noriko Mori, Kiyoshi Mori
2. 発表標題 A CASE WITH ASCITES, PROTEINURIA AND OLIGURIA FOLLOWING POST-PARTUM HELLP SYNDROME TREATED BY EXTRACORPOREAL ULTRAFILTRATION: RENAL CONGESTION AS THE 4TH CATEGORY OF ACUTE KIDNEY INJURY
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology 2020, Abu Dhabi (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Yuuki Itou, Shota Kimura, Yuichi Fujiwara, Yoshihiro Yamamoto, Yu Soma, Shunsuke Okamura, Takao Okawa, Masaaki Murakami, Ken Matsuo, Satoshi Tanaka, Noriko Mori, Kiyoshi Mori
2. 発表標題 THROMBOTIC MICROANGIOPATHY AFTER STEROID PULSE THERAPY IN A RAPIDLY-PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS CASE HAVING HIGH -TITER ANTI-GBM ANTIBODY AND MPO-ANCA
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology 2020, Abu Dhabi (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

静岡県立総合病院・腎臓内科・研究発表 http://www.shizuoka-pho.jp/sogo/medical-department/nephrology/research/index.html 静岡県立大学教員データベース・教員情報詳細 https://db.u-shizuoka-ken.ac.jp/show/prof656.html 静岡社会健康医学大学院大学・教員詳細 https://s-sph.ac.jp/teacher/detail.html?CN=304990 静岡県立総合病院・腎臓内科・研究発表 http://www.shizuoka-pho.jp/sogo/medical-department/nephrology/research/index.html

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