

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17718

研究課題名(和文)慢性腎臓病患者におけるサルコペニア/フレイルの発症因子としてのADMA

研究課題名(英文)A factor in the development of sarcopenia/frail in patients with chronic kidney disease

研究代表者

若林 啓一(Wakabayashi, Keichi)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：60748565

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):CKD患者ではサルコペニア/フレイルが多発する。尿毒素であるAGEは酸化ストレス及び炎症を惹起し、内皮障害因子であるADMA等を介した臓器障害に関与する。本研究ではCKDにおけるサルコペニア/フレイルとAGEとの関連について検討した。透析患者ではフレイルを有する群でAGEが高値であり、運動機能及び身体活動度と負の相関がみられた。CKDモデル動物では腓腹筋へのAGEの蓄積がみられ、筋の形態学的変化、毛細血管の消失、ミトコンドリア機能異常を認めた。この変化はAGEアプタマー投与により改善を認めた。AGEは内皮機能を介して、サルコペニア発症・進展を抑制する新たな治療標的となりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CKD患者における、サルコペニア/フレイルの病態及びその分子機序を明らかとすることは、CKD患者のQOL/生命予後/健康寿命の改善に繋がるだけでなく、医療費削減にも繋がり、社会的に大きな意味をもつと考える。本研究で、AGEがCKDにおけるサルコペニア/フレイルの重要な発症因子であることが明らかとなった。AGEによる内皮障害を制御することで、サルコペニア/フレイルの発症・進展を抑制する新たな治療法の開発へ繋がる。

研究成果の概要(英文):Sarcopenia/frailty is frequent in patients with CKD. AGEs, which are urinary toxins, induce oxidative stress and inflammation, and are involved in organ damage via endothelial damage factors such as ADMA. In this study, we investigated the relationship between AGEs and sarcopenia/frailty in CKD. In the CKD model animals, AGE accumulation in the gastrocnemius muscle was observed, and morphological changes, loss of capillaries, and mitochondrial dysfunction were observed in the muscles. These changes were ameliorated by administration of AGE aptamers. The results suggest that AGEs may be a new therapeutic target to inhibit the onset and progression of sarcopenia through endothelial function.

研究分野：血管内皮障害

キーワード：CKD サルコペニア フレイル AGEs 血管内皮障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、慢性腎臓病 (CKD) 患者では、サルコペニア/フレイルが多発し、身体活動のみならず、CKD や心血管病の進展、生命予後にも大きく寄与することが明らかとなり、その対策は喫緊の課題である。CKD 患者のサルコペニアの原因には加齢によるサルコペニアの原因に加え、代謝性アシドーシス、インスリン抵抗性、尿毒素などによる影響が想定されている。CKD におけるサルコペニア治療として、定期的な運動に加え十分量のエネルギーとともに、分岐鎖アミノ酸や必須脂肪酸を中心に必要栄養素を確保することが有用である可能性が示唆されているが、CKD 患者はその合併症などによる制約も多く、十分な対策が行えていないことが現状である。代表的な尿毒素の一つである終末糖化産物 (AGE) は、腎機能の低下により AGE のクリアランスが低下し、CKD 患者では血清 AGE 値が上昇することが知られている。この AGE は、AGE 受容体の RAGE に結合することで、酸化ストレスおよび炎症を惹起し、インスリン抵抗性や内皮障害因子である非対称性ジメチルアルギニン ADMA などを経介した臓器障害に関与することが報告されている。また一般高齢者を対象とした臨床研究の報告では、血清の AGE 値の上昇が、握力の低下や歩行速度の減少と関連することが報告されている。このような背景から、CKD で蓄積する AGE が、サルコペニア/フレイルの病因に関与するという仮説を立てた。

また、CKD 患者におけるサルコペニア治療として、運動療法の有用性はメタアナリシスによっても報告されているが、安全かつ効果が最大限得られる運動療法として確立したものはなく、また運動療法がもたらす効果も完全には明らかにされていない。運動療法の有用性の機序として、これまで骨格筋自身の質・量の変化に伴う糖脂質代謝の活性化が主に考えられていたが、近年、運動直後の骨格筋からサイトカインが分泌され、代謝改善や筋量増加に関連することが注目されている。その Myokine の一つである Irisin は、白色脂肪細胞を褐色脂肪細胞化する作用のほか、NO の合成を促進し動脈硬化を改善する効果があることが報告されている。以上の背景より、本病態における Myokine である Irisin の動態、運動療法の有用性を検討する。

2. 研究の目的

CKD で蓄積する AGE が、内皮障害を経てサルコペニア/フレイルの病因に関与するという仮説を検証するため、CKD 患者及び CKD モデル動物におけるサルコペニア/フレイルと AGE との関連について検討する。また CKD 患者におけるサルコペニア/フレイルの病態に Myokine である Irisin の動態、運動療法がどのように関与するか検討する。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究

臨床研究では同意が得られた維持血液透析患者において、患者背景 (年齢、基礎疾患、血圧、脂質プロファイル、血糖、血圧、栄養状態指標 (GNRI)、高感度 CRP、投薬・治療内容、身体活動計を用いて測定した身体活動状態)・腎機能 (BUN、血清 cr、eGFR、尿中 alb/cr 比)、MBD 指標 (Ca、P、iPTH) の評価、サルコペニア関連指標として、dual energy x-ray absorption (DXA)、骨格筋指数 (skeletal muscle mass index: SMI)、bioelectrical impedance analysis (BIA)、short physical performance battery (SPPB)、両手の握力、歩行速度を測定した。腕時計型の身体活動量計を装着し一日の歩数や消費カロリーとの関連を評価した。また既知の心血管病のバイオマーカー (IMT、PWV、BNP、AGEs、酸化ストレスマーカー) や Irisin との関連を評価した。

(2) 動物実験

動物実験では、Sham 手術および 5/6 腎摘を行った CKD モデルマウスを用いて、AGE アプタマー投与群については薬液を充填した浸透圧ポンプを埋め込み、6 週間薬液を投与し、各郡の骨格筋への影響を評価した。

また運動療法における Irisin 動態評価のため、Sham 手術および 5/6 腎摘を行った CKD モデルマウスを用いて、運動群には 10 週間の運動負荷を与え、Myokine や骨格筋、腎機能への影響を検討した。

4. 研究成果

(1) 臨床研究

血液透析患者におけるフレイルの有無と AGE について検討を行ったところ、フレイル群では有意に AGE が高値を示していた。またフレイルの診断項目と AGE との関連をみると、歩行速度の低下及び体重減少との間に有意な相関がみられた。運動機能や身体活動量と AGE との関連を検討したところ、Time Up & Go テストに有する時間と有意に正の相関を認め、平均 METs と有意に負の相関を認め、運動機能や身体活動量と関連していた。

(2) 動物実験

5/6 腎摘を行った CKD モデルマウスにおいては、観察期間内において腓腹筋の重量は保たれていたが、腓腹筋への AGE の蓄積がみられ、同時に大小不同などの形態学的変化、毛細血管の消失、ミトコンドリア機能異常が観察された。そして、これらの変化は AGE アプタマー投与により改善を認めたことを見出し報告した (Sci Rep. 2020;10(1):17647.)。

また、5/6 腎摘を行った CKD モデルマウスの腓腹筋において、Irisin の前駆物質 FNDC5 は有意に低下しており、運動介入によってその低下が有意に抑制されていることが観察された。また 5/6 腎摘を行った CKD モデルマウスの腎臓において糸球体内皮の脱落を認め、運動介入によりその低下を抑制していることが観察された。運動介入前後の腎機能を血清 Cre で評価したところ、コントロール群では経時的に血清 Cre の上昇を認めたが、運動介入群は内皮の脱落が抑制され腎機能が保たれていた。現在、これら運動介入による効果が、Irisin を介するか否かを薬理的、また遺伝子介入の手法を用い検証を継続している。

(3)総括

本研究によって AGE が CKD におけるサルコペニア/ フレイルの重要な発症因子であることが明らかとなった。AGE による内皮障害を制御することでサルコペニアの発症・進展を抑制する新たな治療法の開発、さらには運動療法や Myokine への介入によって CKD 進展自体を抑制し得る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Junko Yabuuchi, Seiji Ueda*, Sho-ichi Yamagishi, Nao Nohara, Hajime Nagasawa, Keiichi Wakabayashi, Takanori Matsui, Higashimoto Yuichiro, Tomoyasu Kadoguchi, Tomoyuki Otsuka, Tomohito Gohda & Yusuke Suzuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of advanced glycation end products with sarcopenia and frailty in chronic kidney disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-74673-x.	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 数内純子、上田誠二、野原奈緒、長澤肇、大塚智之、若林啓一、鈴木祐介
2. 発表標題 CKDにおけるサルコペニア/フレイルの発症因子としてのAGE
3. 学会等名 第63回 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 数内純子、上田誠二、野原奈央、長澤肇、大塚智之、若林啓一、鈴木祐介
2. 発表標題 CKDにおけるサルコペニア/フレイルの発症因子としてのAGE
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020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
---------	---------