

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07819

研究課題名(和文)重症心不全領域の急性腎障害警告システム構築と腎機能の可逆性指標に関する基盤的研究

研究課題名(英文) Fundamental research on the construction of an acute kidney injury warning system and reversibility indicators of renal function in the area of severe heart failure.

研究代表者

吉原 史樹 (Yoshihara, Fumiki)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：70393220

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)：(1)バンコマイシン誘発急性腎障害(AKI)マウスを用いて、AKI診断に尿中脱落尿細管上皮細胞の有用性を検討した。アドレノメデュリン(AM)がAKIモデルにおいて臓器保護効果を持つことから、AKIのリスク因子である慢性腎障害のモデルラットにAMを投与し、AMの臨床応用に向けた検討を行った。(2)臨床研究「急性腎障害警告システム構築に関する研究(バンコマイシンによる腎障害)」を開始した。バンコマイシン投与患者を対象に尿サンプルを経時的に採取し、尿所見の特徴を同定し、腎機能、腎予後やバンコマイシン血中濃度を含めた臨床所見との関連性について検討する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人の急性腎障害の頻度は251人/100,000人・年と報告されている。急性腎障害の内、その後7日～90日間に渡り腎機能低下が持続する場合を急性腎臓病と称するが、急性腎臓病は生命予後の悪化と関連することが知られている。急性腎障害、急性腎臓病の薬物治療は確立されていないため、本研究は診断ツールや精度の向上および治療方法開発への基盤的知見を深めることに寄与し得る。

研究成果の概要(英文)：(1) The usefulness of urinary shedding tubular epithelial cells for the diagnosis of acute kidney injury (AKI) was investigated in mice with vancomycin-induced AKI. As adrenomedullin (AM) has organ-protective effects in AKI models, AM was administered to rats with chronic kidney injury, a risk factor for AKI, to investigate the clinical application of AM. (2) A clinical study 'Study on the establishment of an acute kidney injury warning system (vancomycin-induced kidney injury)' was initiated. Urine samples are collected over time from vancomycin-treated patients to identify the characteristics of urinary findings and to study their relationship to clinical findings, including renal function, renal prognosis and vancomycin blood levels.

研究分野：腎臓病

キーワード：急性腎障害

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腎機能の低下は重症心不全患者の重要な生命予後規定因子であると同時に、Ventricular Assist Device (VAD)装着や心移植適応を検討する際に最も重要視される病態のひとつである。急性腎障害 (AKI) の診断は一般的に尿流量低下と血清クレアチニン値の上昇で定義されるが、糸球体濾過率低下を反映するクレアチニン値上昇よりも早期に尿細管障害が進行することが知られており、尿中バイオマーカーによる AKI 早期診断の意義が注目されてきた。しかしながら、高度心不全患者の高度 AKI 合併時の腎機能の可逆性指標の同定は達成されていない。

2. 研究の目的

今回我々は、AKI 合併時の腎機能の可逆的指標の同定に向けて基盤的研究を立案した。腎障害モデル動物に対する AKI 診断の新たなツールとして尿中脱落尿細管細胞の診断的意義、腎保護効果を有するアドレノメデュリン (AM) の臨床応用を見据えた AM 投与の薬物動態試験およびバンコマイシン (VCM) 投与下の尿バイオマーカーによる AKI 早期診断の意義を検討するための臨床研究を立案した。

3. 研究の方法

C57BL/6 マウスに VCM 400 mg/kg を 1 日 1 回、0-5 日間投与 (各群 n=4-5) し、最終投与翌日にサンプリング実施。

C57BL/6 マウス (9-10 週齢、雄) に VCM 0、200、400、800 mg/kg (各群 n=6-8) を 1 日 1 回、2 日間投与し、翌 3 日目にサンプリング実施。

AKI の重要なリスク因子に慢性腎臓病があることから、塩化水銀投与による腎障害ラットにヒト AM を 100 ng/min/kg×60 分持続静脈投与し、0、5、10、20、30、45、60、61.5、63、65、70、75、80、and 90 分の 14 ポイントで採血を実施し、薬物動態を検討した。

臨床研究として、「急性腎障害 (AKI) 警告システム構築に関する研究 (バンコマイシンによる腎障害)」を当施設の研究倫理審査委員会へ申請し、実施承認を得た (承認 ID:R20067)。

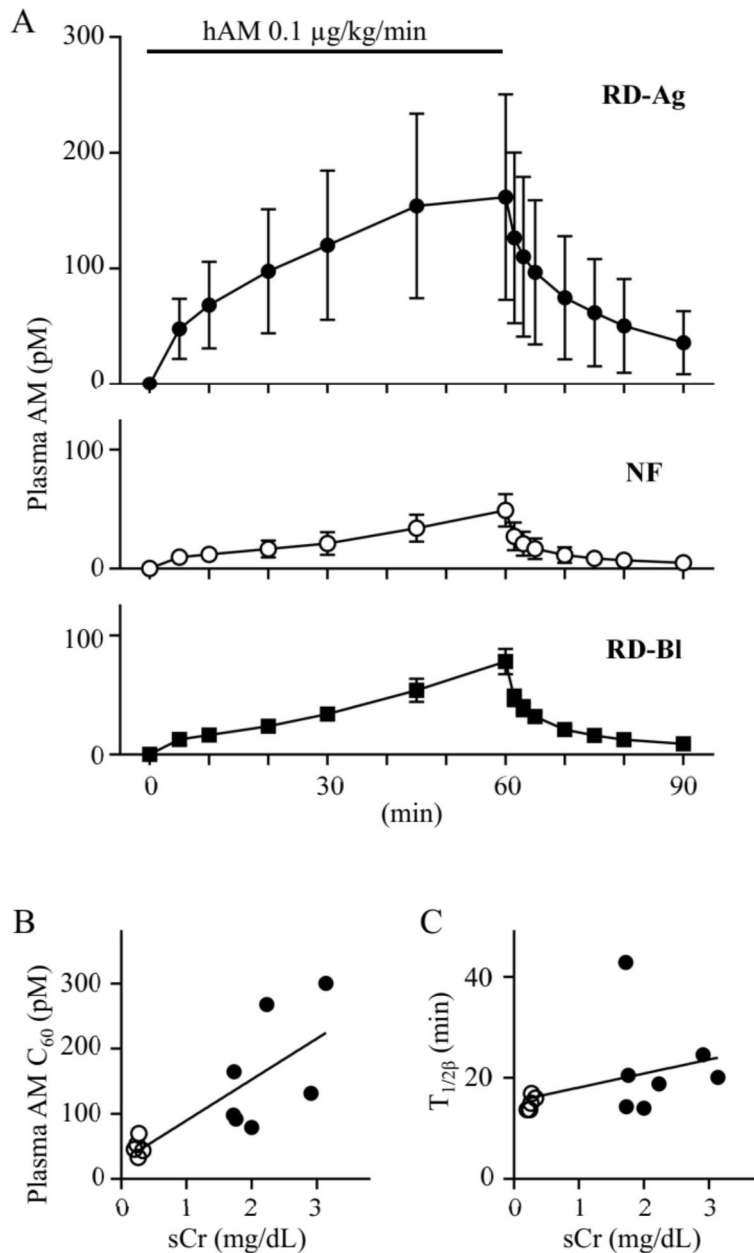
4. 研究成果

血清クレアチニン (sCr) は 3 日投与群以降に有意上昇を認めた。尿中アルブミン (uAlb)、尿中 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) は投与 2 日で有意増加を認めた。脱落 TEC も投与 1 日群から認め、2 日群で有意増加を認めた。AKI 早期診断において脱落 TEC の有用性が示唆された。

sCr および uAlb は VCM 800 mg/kg 群で有意増加を認めた。脱落 TEC は、VCM 400 と 800 mg/kg 群に尿中への出現を認めた。脱落 TEC の遺伝子発現解析では、VCM 400 と 800 mg/kg 群に NGAL、TIMP2 の発現亢進を認めた。AKI 重症度診断において脱落 TEC 解析の有用性が示唆された。

アドレノメデュリン最高血漿濃度は 161.82±88.69 pM となり、正常群の 48.98±13.60 pM と比較して有意に上昇し、クレアチニン値と正相関を認めた (下図参照 Biomolecules 2022;12:1281)。

研究目的は、バンコマイシン投与患者を対象に投与前から投与後に尿サンプルを経時的に採取し、尿所見の特徴を同定し、腎機能、腎予後やバンコマイシン血中濃度を含めた臨床所見との関連性について検討する。研究デザインは単施設前向き観察研究。研究対象はバンコマイシン投与が予定された入院患者。今後、主要アウトカムをバンコマイシン投与前と投与後の尿所見の変化として解析予定である。



☒ Plasma concentration of human AM in rats with mercury chloride-induced renal dysfunction increases independently of renal excretory function. (A) Plasma concentration vs time curve of human adrenomedullin (AM) during 60-min continuous intravenous infusion (0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) in rats with renal dysfunction and normal rats. Closed circles, renal dysfunction rats induced by mercury chloride treatment (RD-Ag,

top,  $n = 7$ ); opened circles, normal renal function rats (NF, middle,  $n = 5$ ); closed squares, renal dysfunction rats with bilateral renal blood flow blockage (RD-BI, bottom,  $n = 3$ ). **(B)** A positive correlation ( $R^2 = 0.6149$ ,  $p < 0.01$ ) between plasma concentration of human adrenomedullin at 60 min for intravenous infusion (AM C<sub>60</sub>) and serum creatinine (sCr) in RD-Ag and NF rats. **(C)** Lack of correlation between plasma elimination half-life ( $T_{1/2\beta}$ ) and serum creatinine (sCr) in RD-Ag and NF rats. Bars represent means  $\pm$  SD.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kusunoki Hiroshi, Ekawa Kazumi, Kato Nozomi, Yamasaki Keita, Motone Masaharu, Shinmura Ken, Yoshihara Fumiki, Shimizu Hideo	4. 巻 18
2. 論文標題 Association between oral frailty and cystatin C-related indices? A questionnaire (OFI-8) study in general internal medicine practice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0283803	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 Hada Tasuku, Seguchi Osamu, Mochizuki Hiroki, Watanabe Takuya, Yoshihara Fumiki, Fukushima Satsuki, Fujita Tomoyuki, Tsukamoto Yasumasa	4. 巻 54
2. 論文標題 Acute Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Diagnosed Using Kidney Doppler Ultrasonography After Heart Transplant: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 2722 ~ 2726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2022.10.027	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 Hosoda Hiroshi, Nakamura Tsutomu, Yoshihara Fumiki	4. 巻 12
2. 論文標題 Plasma Clearance of Intravenously Infused Adrenomedullin in Rats with Acute Renal Failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1281 ~ 1281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12091281	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 Yoshihara Fumiki, Ohtsu Hiroshi, Nakai Michikazu, Tsuzuki Shinya, Hayakawa Kayoko, Terada Mari, Matsunaga Nobuaki, Yasuda Satoshi, Ogawa Hisao, Ohmagari Norio	4. 巻 80
2. 論文標題 Renin-angiotensin system blocker and the COVID-19 aggravation in patients with hypertension, diabetes, renal failure, Cerebro-cardiovascular disease, or pulmonary disease: Report by the COVID-19 Registry Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 292 ~ 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2022.04.001	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 Horio Takeshi, Ito Shogo, Fujimoto Kohei, Izumiya Yasuhiro, Yoshiyama Minoru, Iwashima Yoshio, Nakamura Satoko, Yoshihara Fumiki	4. 巻 37
2. 論文標題 Kinetics of atrial and brain natriuretic peptides during hemodialysis are regulated in association with different cardiac functional changes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1146 ~ 1152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-02011-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 Kario K, Yokoi Y, Okamura K, Fujihara M, Ogoyama Y, Yamamoto E, Urata H, Cho Jin-Man, Kim Chong-Jin, Choi Seung-Hyuk, Shinohara K, Mukai Y, Ikemoto T, Nakamura M, Seki S, Matoba S, Shibata Y, Sugawara S, Yumoto K, Tamura K, Yoshihara F, Nakamura S et al.	4. 巻 45
2. 論文標題 Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 221 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00754-7	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 該当する

1. 著者名 Matsuo Miki, Kojima Shiori, Arisato Tetsuya, Matsubara Masaki, Koezuka Ryo, Kishida Masatsugu, Ogawa Koji, Inoue Hiroshi, Yoshihara Fumiki	4. 巻 44
2. 論文標題 Hypocholesterolemia is a risk factor for reduced systemic vascular resistance reactivity during hemodialysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 988 ~ 995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00640-2	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 Yoshihara Fumiki, Hosoda Hiroshi, Doi Takahito, Yoshida Morikatsu, Kitamura Kazuo, Yamamoto Haruko, Asaumi Yasuhide, Ishibashi-Ueda Hatsue, Kishida Masatsugu, Arisato Tetsuya, Matsuo Miki, Miyazato Mikiya, Yasuda Satoshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Combined evaluation of plasma B-type natriuretic peptide and urinary liver-type fatty acid-binding protein/creatinine ratio is related to worsening renal function in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1319 ~ 1328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-021-02113-9	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 Kusunoki Hiroshi, Iwashima Yoshio, Kawano Yuhei, Ohta Yuko, Hayashi Shin-ichiro, Horio Takeshi, Shinmura Ken, Ishimitsu Toshihiko, Yoshihara Fumiki	4. 巻 34
2. 論文標題 Associations Between Arterial Stiffness Indices and Chronic Kidney Disease Categories in Essential Hypertensive Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 484 ~ 493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpaa163	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 Iwashima Yoshio, Fukuda Tetsuya, Horio Takeshi, Kusunoki Hiroshi, Hayashi Shin-ichiro, Kamide Kei, Kawano Yuhei, Ishimitsu Toshihiko, Yoshihara Fumiki	4. 巻 33
2. 論文標題 Impact of Percutaneous Revascularization on Left Ventricular Mass and Its Relationship to Outcome in Hypertensive Patients With Renal Artery Stenosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 570 ~ 580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpaa036	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 Ohta Yuko, Kamide Kei, Hanada Hironori, et al.	4. 巻 43
2. 論文標題 Genetic factors associated with elevation of uric acid after treatment with thiazide-like diuretic in patients with essential hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 220 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0356-x	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8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Fumiki Yoshihara, Hiroshi Ohtsu, Michikazu Nakai, Shinya Tsuzuki, Kayoko Hayakawa, Mari Terada, Nobuaki Matsunaga, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Norio Ohmagari
2. 発表標題 Renin-Angiotensin System Blocker and the COVID-19 Aggravation: Report by the COVID-19 REGISTRY JAPAN
3. 学会等名 International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉原史樹 岸田真嗣 有里哲哉 松尾実紀
2. 発表標題 心腎連関症候群の病態と治療
3. 学会等名 日本腎臓学会西部（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾実紀、肥塚諒、岸田真嗣、有里哲哉、小川浩司、井上裕之、中村敏子、吉原史樹
2. 発表標題 透析低血圧における全身血管抵抗の意義と関連因子の検討
3. 学会等名 第9回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原史樹、細田洋司、岸田真嗣、有里哲哉、松尾実紀、小島詩織
2. 発表標題 血中および尿中バイオマーカーによる冠動脈形成術後の腎機能障害の予測性に関する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小島詩織、松尾実紀、有里哲哉、岸田真嗣、瀬口 理、福嶋教偉、吉原史樹
2. 発表標題 心移植後にタクロリムス腎障害を来たシエベロリムスへの変更にて維持透析を離脱し得た一例
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会・西部
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 吉原史樹、岸田真嗣、有里哲哉、松尾実紀、細田洋司
2. 発表標題 シンポジウム8「CKD・DKD診療の新展開」 CKD領域の新規薬物治療
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会・東部（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岸田真嗣 菱田 藍 石塚 梓 楠 博 小島詩織 肥塚 諒 松原正樹 松尾実紀 有里哲哉 中村敏子 吉原史樹
2. 発表標題 尿管に著明な赤血球漏出を伴う 顕微鏡的多発血管炎に血漿交換併用ステロイド治療奏功後、ステロイド治療離脱できた一例
3. 学会等名 日本透析医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fumiki Yoshihara, Hiroshi Hosoda, Toshimitsu Hamasaki, Kazuo Kitamura, Haruko Yamamoto, Yasuhide Asaumi, Hatsue Ishibashi-Ueda, Masatsugu Kishida, Tetsuya Arisato, Satoshi Yasuda
2. 発表標題 An Elevated Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein/Creatinine Ratio One Day after Percutaneous Coronary Intervention is Related to Worsening Renal Function
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 松尾実紀 吉原史樹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 6
3. 書名 内科 心腎連関の応用：心不全治療薬	

1. 著者名 岸田真嗣 吉原史樹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 6
3. 書名 薬局 CKD合併心不全と 遮断薬	

〔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	福島 教偉  (Fukushima Norihide)  (30263247)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・客員部長   (84404)	
研究分担者	細田 洋司  (Hosoda Hiroshi)  (40359807)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・客員研究員   (84404)	

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