

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17785

研究課題名（和文）周術期の急性腎障害の慢性腎臓病への移行に関する検討

研究課題名（英文）Research of perioperative acute kidney injury to chronic kidney disease transition

研究代表者

松下 克之（MATSUSHITA, Katsuyuki）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：60794211

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：マウスに横紋筋融解症を発症させ、メガリンの阻害薬であるシラスタチンを単回投与した。シラスタチンを投与したマウスでは、発症60日後の糸球体濾過量の改善を認めなかったが、腎線維化の軽減効果を認めた。急性腎障害発症後にシラスタチンを少量単回投与するのみで長期的な腎線維化の改善効果を認めており、今後、投与時期・投与期間・投与量を検討することにより、横紋筋融解症発症後に引き起こされる長期的な腎機能障害に対してシラスタチンが有効であ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

本研究において、横紋筋融解症後に慢性腎臓病が発症し、メガリン受容体を阻害することにより予防可能であることが発見された。これまでの急性腎障害の慢性腎臓病への移行に関する研究の多くは腎性の急性腎障害に対して行われており、腎臓外から放出された物質が腎臓でどのように作用し、慢性腎臓病を引き起こすのかという問いに対する検討が不十分であった。腎臓外で発生した腎障害性物質が慢性腎臓病を引き起こし、この現象をメガリン受容体を阻害することにより予防できるという結果は長期予後を見据えた急性腎障害の新しい治療戦略になる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We induced rhabdomyolysis in mice and administered a single dose of cilastatin, that an inhibitor of megalin.

The cilastatin-treated mice did not show improvement in glomerular filtration rate 60 days after acute kidney injury due to rhabdomyolysis, but did show a reduction in renal fibrosis.

The long-term improvement of renal fibrosis was observed with only a small single dose of cilastatin administration after acute kidney injury due to rhabdomyolysis. This result suggests that cilastatin may be effective in the treatment of long-term renal dysfunction caused after acute kidney injury due to rhabdomyolysis by further investigating the timing, duration and dose of administration.

研究分野：麻酔科学

キーワード：横紋筋融解症 急性腎障害 慢性腎臓病 メガリン

1. 研究開始当初の背景

急性腎障害(AKI: Acute Kidney Injury)は急性期医療の現場で高率に遭遇し、高い致死率が大きな問題となる。AKIは一過性の病態であり、一定期間後に腎機能は完全に回復すると考えられてきたが、近年、AKIを発症した患者が長期的に慢性腎臓病(CKD: Chronic Kidney Disease)や末期腎不全へ移行することが報告されている。周術期に関しても、心臓手術後に可逆的なAKIを発症した患者が発症しなかった患者と比較して、CKDを早期に発症するとの報告があり、AKIのCKDへの移行を予防することは、今後の周術期AKIの治療戦略上、非常に重要となる可能性がある。急性の心機能低下による腎障害もしくは腎機能低下として定義される急性心腎症候群や手術中の体位や血流障害によって発生する横紋筋融解症は周術期に発生する腎障害の原因として重要な位置を占める。しかし、これまでにこれらの疾患が術後の腎機能に与える長期的な影響についての詳細は不明である。本研究でこれらが明らかになれば長期予後を考慮したAKIの新たな治療となる可能性がある。

2. 研究の目的

AKIのCKDへの移行は疫学研究やメタ解析で報告されているが、詳細な機序は不明であり、有効な予防法も存在しない。これまでの研究の多くは腎虚血再灌流モデルのような腎性のAKIに対して行われており、腎臓外から放出された物質が腎臓でどのように作用し、CKDを引き起こすのかという問いに対する検討が不十分である。本研究では腎臓外由来の物質がどのような機序でCKDを引き起こし、それが予防できるかどうかという点を検討するため、腎臓の近位尿細管細胞に存在するエンドサイトーシス受容体のメガリン受容体に着目して研究を行う。メガリン受容体は糸球体で濾過された原尿内の様々な物質を再吸収し、横紋筋融解症の原因となるミオグロビンはメガリン受容体でエンドサイトーシスされることが既に知られている。メガリンによってエンドサイトーシスされた物質が腎臓の線維化を誘導することによりCKDが発症し、その機能を抑制すればCKDの発症を予防できると仮定し、研究を行う。

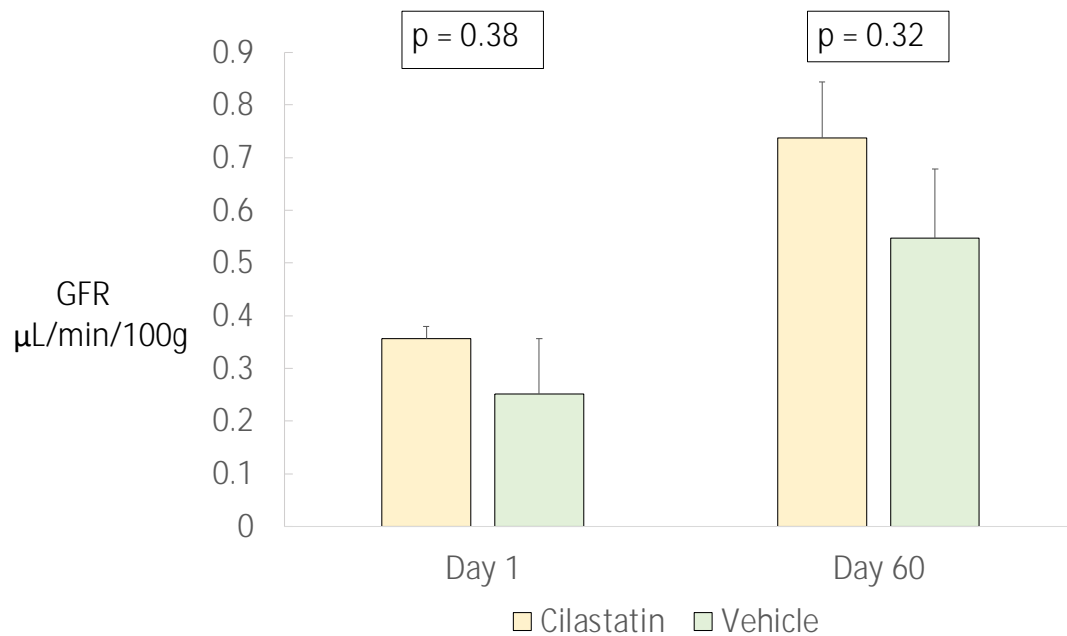
3. 研究の方法

- A) 急性心腎症候群モデルとして、心肺停止/心肺蘇生(CA/CPR)モデルを作製する。
B) 50%グリセオールをマウスの後肢の骨格筋内に筋注することにより横紋筋融解症モデルを作製する
- ・A)、B)の方法でモデル動物を作成した後にメガリンの薬理的ブロッカーであるシラスタチンを投与してCKDの発症予防効果の有無を検討する。
 - ・薬物誘導性近位尿細管特異的メガリンノックアウトマウス(iMegK0, LRP2f1/f INDRG1-CreERT2)に対してA)、B)の方法でモデル動物を作成し、CKDの発症予防効果の有無の検討とその分子生物学的機序を検討する。

4. 研究成果

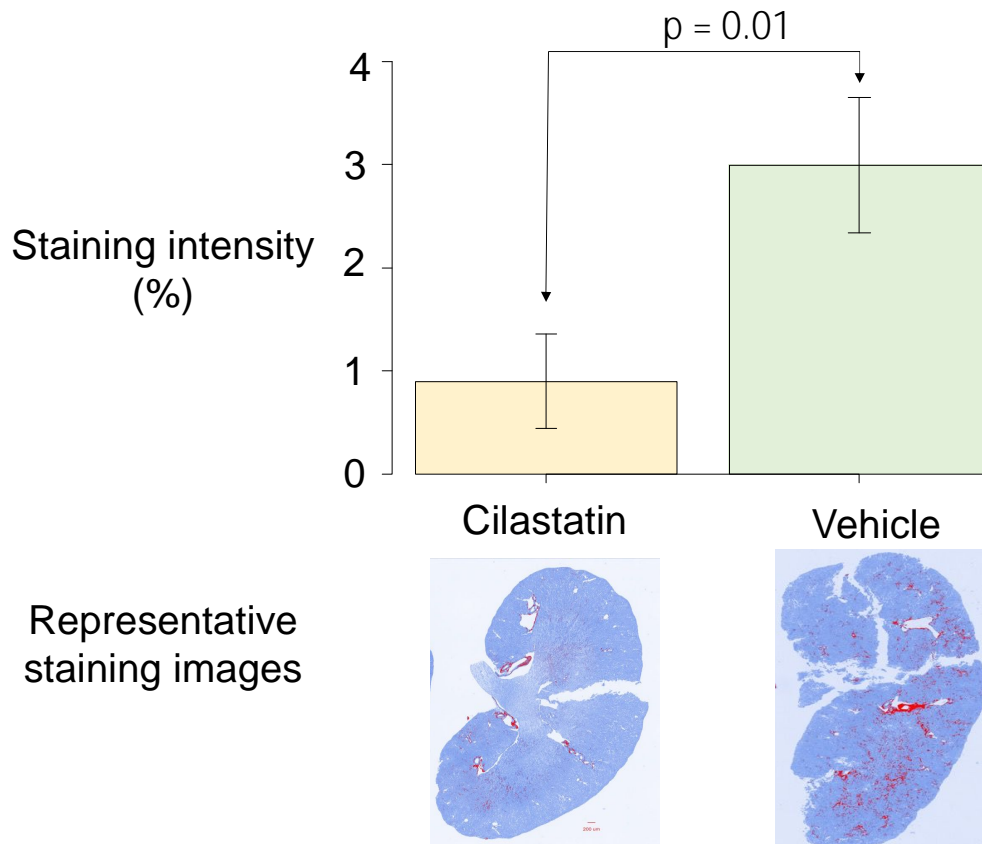
雄C57BL/6マウス(週齢10、体重20-25g)の両側大腿にグリセオール6.5ml/kg·bwを投与することにより横紋筋融解症モデルを作成した。モデル作成24時間後にシラスタチン200mg/kg·bwまたは同量の生理食塩水を静脈内投与した。モデル作成60日後に糸球体濾過量(GFR)測定を行った後に、4%パラホルムアルデヒド・りん酸緩衝液にて灌流固定し、マッソン・トリクローム染色、蛍光免疫染色により組織の線維化の評価を行った。

両群ともにモデル作成1日後にGFRの低下を認め、本モデルでAKIの惹起が可能だと判断した。モデル作成60日後の平均GFRではシラスタチン投与群と非投与群で有意差は認めなかった(0.74 μ L/min/100g vs. 0.55 μ L/min/100g, 95%CI[-0.28, 0.66], p = 0.32) (図1)



マッソントリクローム染色は、シラスタチン投与群は非投与群と比較して有意に線維化が軽度であった(0.9 % vs. 3.0 %, 95% CI[-3.37, -0.81], $p = 0.01$)。(図2)

図2



横紋筋融解症による AKI 発症後にシラスタチンを単回投与すると、発症 60 日後の GFR の改善を認めなかったが、腎線維化の軽減効果を認めた。急性腎障害発症後にシラスタチンを単回投与するのみで長期的な腎線維化の改善効果を認めており、今後、投与時期・投与期間・投与量を検討することにより、横紋筋融解症発症後に引き起こされる長期的な腎機能障害に対してシラスタチンが有効である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 杉山沙織
2. 発表標題 横紋筋融解症後の急性腎不全の長期予後に対するシラスタチンの長期効果の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第70回学術集会
4. 発表年 2023年～2024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
---------	---------