

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月10日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21500463

研究課題名（和文） 進行性腎疾患における腎臓リハビリテーションの有効性の機序解明

研究課題名（英文） The mechanism elucidation of renal rehabilitation in a progressive renal disease.

研究代表者

金澤 雅之（KANAZAWA MASAYUKI）

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：60282050

研究成果の概要(和文):慢性腎不全モデルラットを作成し、12週間にわたり長期的運動とG-CSFの単独および併用療法を行った。その結果、長期的運動とG-CSFの単独療法による降圧効果と腎保護効果を認め、2者併用療法によって更なる降圧効果、腎保護効果、尿蛋白減少効果を認めた。以上より、長期的運動とG-CSF療法の併用効果が確認され、その機序を明らかにする有力な手がかりが得られた。

研究成果の概要(英文): We made chronic renal failure model rats. The rats were treated by monotherapy and combination therapy of long-term exercise and G-CSF. As the result, monotherapy of long-term exercise and G-CSF showed hypotensive effect and renal protective effect. Combination therapy of long-term exercise and G-CSF showed hypotensive effect, renal protective effect and decrease urine protein.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学、福祉工学

キーワード：腎臓リハビリテーション、運動療法、組織再生療法、慢性腎不全モデルラット

1. 研究開始当初の背景

慢性腎不全において適切な運動は腎保護効果や運動耐容能の改善など好影響をもたらすことが示唆されている。しかしながら、その効果は十分なものではなく、運動の効果を増強する治療法の開発が期待されている。

顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)は好中球前駆細胞に作用し、その分化・促進を促し、成熟好中球の機能を更新させる造血系のサイトカインの一種である。さらに、その他の効果として抗炎症作用や抗アポトーシス作用、血管内皮細胞の増殖・遊走の誘導などが報告されており、傷害組織への分化・増殖の促進など再生医療の分野でも注目されている。

これまで、急性腎不全におけるG-CSFの効果として、急性尿管管壊死の抑制や尿管上皮細胞のアポトーシス抑制、間質の細胞浸潤抑制、糸球体内へのヘムオキシゲナーゼ-1の誘導など好影響をもたらす報告がされている。

しかし、慢性腎不全に対してG-CSF投与による効果や影響を検討した報告されていない。

2. 研究の目的

進行性の腎疾患である5/6腎摘除慢性腎不全モデルラットにおいて、12週にわたる長期的運動療法と長期的G-CSF療法の単独療法および併用療法を行い、腎機能と腎組織・腎病変への影響と機序を解明することにある。

3. 研究の方法

7週齢のWKYラットを用いて、5/6腎摘除慢性腎不全モデルラットを作成し、1)非治療群(Control)、2)運動群(Ex)、3)G-CSF群(G-CSF)、4)運動+G-CSF併用群(Ex+G-CSF)に5)偽手術群(Sham)を加えた計5群で、12週にわたりそれぞれの治療を行う。

運動療法はラット用トレッドミル装置を用い、速度20m/min、斜度0度にて1日1回60分の運動を1週間に5日間行う。

G-CSFは右腎2/3摘除翌日より、5 μ g/体重kgを皮下注射にて連日投与する。

運動療法開始前に総走行距離(TRD)と血圧(SBP)、24時間尿蛋白排泄量(UP)を測定し、その後2週毎にSBPとUP、運動療法終了時に再度TRDを測定する。

12週間の運動療法終了後には、断頭により採血し、血清クレアチニン(Scr)、血液尿素窒素(BUN)を測定する。

断頭後に残存腎を摘出して4 μ mの組織切片を薄切する。作製した切片にPAS染色とEM染色を行い、組織学的検討として糸球体硬化指数(IGS)、相対的間質容積比(RIV)を測定する。

さらに、ED-1とWT-1、 α -SMAの免疫染色を行い、各切片における糸球体内での発現数を計測し、各切片において、糸球体1個あたりに発現した平均値を算出する。

4. 研究成果

Sham群に比較してControl群のUPとSBP、Scr、BUN、IGS、RIV、ED-1、 α -SMA、WT-1は有意に悪化した。

一方、Control群に比較してEx群とG-CSF群、Ex+G-CSF群のSBPとIGS、RIV、ED-1、G-CSF群とEx+G-CSF群のUPとBUN、 α -SMA、WT-1、Ex+G-CSF群のScrは有意に改善した。

また、Ex+G-CSF群はEx群に比較してIGSとRIV、 α -SMA、ED-1、WT-1の有意な改善を示し、G-CSF群に比較して α -SMAの有意な改善を示した。

以上より、長期的運動療法とG-CSF療法の単独療法により腎組織を保護することで腎機能を改善することが示唆された。さらに2者併用療法により、その効果を増強することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① 須田千尋, 金澤雅之, 姚強, 高島健太, 坂田佳子, 室谷嘉一, 森伸芳, 長坂誠, 海老原覚, 伊藤修, 上月正博: 5/6腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける長期的運動とG-CSFの併用療法による腎保護効果. 運動療法と物理療法 2011; 22: 78-84. 査読有
- ② Suda C, Kanazawa M, Yao Q, Takashima K, Muroya Y, Mori N, Nagasaka M, Ito O, Kurosawa H, Kohzuki M: Disability prevention of chronic renal failure : effects of combination therapy with chronic exercise and G-CSF in rats with CRF. Proceedings of the 5th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine 2009; 120-121. 査読なし

- ③ Lu H, Kanazawa M, Ishida A, Tufescu A, Sasaki Y, Ito O, Kurosawa H, Sato T, Ootaka T, Kohzuki M: Combination of chronic exercise and antihypertensive therapy enhances renoprotective effects in rats with renal ablation. Am. J. Hypertens 2009; 22: 1101-1106. 査読有

〔学会発表〕(計 13 件)

- ① 須田千尋, 金澤雅之, 高島健太, 田村由馬, 坂田佳子, 森信芳, 長坂誠, 海老原覚, 伊藤修, 上月正博: 5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける、長期的運動と G-CSF の併用療法が及ぼす腎保護効果. 第 2 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会. 仙台. 2012. 1. 20.
- ② 須田千尋, 金澤雅之, 姚強, 高島健太, 坂田佳子, 室谷嘉一, 森信芳, 長坂誠, 海老原覚, 伊藤修, 上月正博: 5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける長期的運動と G-CSF の併用療法による腎保護効果. 第 34 回日本高血圧学会総会. 宇都宮. 2011. 10. 20.
- ③ Suda C, Kanazawa M, Yao Q, Takashima K, Sakata Y, Muroya Y, Mori N, Nagasaka M, Ebihara S, Ito O, Kohzuki M: Combination of chronic exercise and G-CSF protects renal function in chronic renal failure (CRF) rats. 6th World Congress of International Society of Physical Rehabilitation Medicine. San Juan, Puerto Rico. 2011. 6. 12.
- ④ 須田千尋, 金澤雅之, 高島健太, 坂田佳子, 室谷嘉一, 森伸芳, 長坂誠, 海老原覚, 伊藤修, 上月正博: 5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける長期的運動と G-CSF の併用療法による腎保護効果. 第 35 回日本運動療法学会大会. 仙台. 2010. 7. 3
- ⑤ 郭其, 森建文, 金澤雅之, 須田千尋, 伊藤修, 宮田敏男, 伊藤貞嘉, 上月正博: 5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける運動と olmesartan の腎保護作用に対するカルボニルストレスの役割. 第 53 回日本腎臓学会学術総会. 神戸.

2010. 6. 17

- ⑥ 郭其, 張文博, 須田千尋, 金澤雅之, 伊藤修, 森建文, 伊藤貞嘉, 上月正博: 慢性腎不全ラットのインスリン感受性、交感神経活性と腎障害に対する cilnidipine と長期的運動の併用効果. 第 53 回日本腎臓学会学術総会. 神戸. 2010. 6. 16
- ⑦ 郭其, 金澤雅之, 森建文, 張文博, 須田千尋, 伊藤修, 伊藤貞嘉, 上月正博: 5/6 腎摘慢性腎不全ラットの高血压、インスリン感受性、交感神経活性と腎障害に対する cilnidipine と長期的運動の併用効果. 第 32 回日本高血圧学会総会. 大津. 2009. 10. 2
- ⑧ Suda C, Kanazawa M, Yao Q, Takashima K, Muroya Y, Mori N, Nagasaka M, Ito O, Kurosawa H, Kohzuki M: Disability prevention of chronic renal failure (CRF) : Effects of combination therapy with chronic exercise and G-CSF in rats with CRF. 5th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Istanbul, Turkey. 2009. 6. 15.
- ⑨ 金澤雅之, 須田千尋, 姚強, 室谷嘉一, 森信芳, 長坂誠, 伊藤修, 黒澤一, 上月正博: 慢性腎不全モデルラットにおける長期的運動と G-CSF の併用による運動耐容能と腎への効果. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡. 2009. 6. 6.
- ⑩ 金澤雅之, 姚強, 須田千尋, 室谷嘉一, 森信芳, 長坂誠, 伊藤修, 黒澤一, 上月正博: 慢性腎不全モデルラットにおける長期的運動、BCAA と降圧薬による血圧、腎と骨格筋に対する併用効果. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡. 2009. 6. 6.
- ⑪ 森信芳, 伊藤大亮, 須田千尋, 室谷嘉一, 長坂誠, 伊藤修, 坂田佳子, 室谷智子, 黒澤一, 金澤雅之, 上月正博: 造血幹細胞移植患者の運動耐容能検査. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会.

静岡. 2009. 6. 6.

- ⑫ 伊藤修, 伊藤大亮, 室谷嘉一, 森信芳, 長坂誠, 金澤雅之, 上月正博: 長期的運動とスタチンの併用効果(その 6) 高血圧自然発症ラットの血圧と腎 NOS への併用効果. 第 46 回 日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡. 2009. 6. 6.
- ⑬ 伊藤修, 伊藤大亮, 室谷嘉一, 森信芳, 長坂誠, 金澤雅之, 上月正博: 長期的運動とスタチンの併用効果(その 5) 高血圧自然発症ラットへのスタチンの単独効果. 第 46 回 日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡. 2009. 6. 6.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金澤 雅之 (KANAZAWA MASAYUKI)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号 : 60282050

(2) 研究分担者

上月 正博 (KOHZUKI MASAHIRO)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号 : 70234698

伊藤 修 (ITO OSAMU)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号 : 00361072

(3) 連携研究者

なし