

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591208

研究課題名(和文) 保存期慢性腎臓病の病態とリスク管理における慢性間歇的低酸素の意義の検討

研究課題名(英文) Study of the significance of intermittent hypoxia on risk management of chronic kidney disease

研究代表者

旭 浩一 (ASAHI, Koichi)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60274966

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)の病態における慢性的な低酸素状態並びにこれに密接に関連する虚血、酸化ストレスなどの病態とそのCKD進行の最終共通経路、脳腎、心腎連関及び保存期CKDのリスク管理における意義の検討を目的とした。

メチルグリオキサール慢性投与によるラット尿毒症モデルにおける認知機能と生体内レドックス制御についての検討、ラット片側腎虚血再灌流モデルにおける腎虚血と遠隔臓器障害の関連についての検討、及びCKDとその高危険群患者の睡眠呼吸障害を含む各種臨床的指標の観察が可能なコホートの構築を実施した。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to clarify the association between hypoxia related conditions and cerebro-, cardio-renal interaction and to elucidate their significance in the risk management of chronic kidney disease.

First, we studied the association between uremic conditions and cognitive impairment in rat uremia model that orally administered methylglyoxal. Secondly, we examined the relationship between renal ischemia and myocardial damage. Thirdly, we established large CKD (and CKD high risk) outpatients' cohort to evaluate their clinical characteristics including the sleep disordered breathing.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病 酸化ストレス 虚血 臓器連関

## 1. 研究開始当初の背景

CKD は高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙などの古典的心血管危険因子とともに酸化ストレス亢進、微小炎症反応、低栄養、貧血、カルシウム・リン代謝異常などのCKD 関連危険因子を介して、腎死ばかりでなく、心血管病(CVD)ならびに死亡の独立した危険因子となる。実際欧米においてはCKD の進行とともにCVD ならびに死亡の危険は増加し、むしろ腎死への進展の危険も上回る (Keith et al. Arch Intern Med 2004)。近年、CKD を腎臓と全身諸臓器または背景となる諸病態の相互関連で捉え、総合的かつ効率的にリスク管理を行うことが、CKD 進行ならびにCVD 発症進展を抑制するために重要であることが認識されている。現在、特に心腎、骨腎などに代表される臓器連関がCKD における心血管リスク管理の主要なターゲットとして研究が進められている。

## 2. 研究の目的

虚血や貧血に伴う慢性的低酸素はCKD進行の最終共通経路の主要な病態因子と考えられている。睡眠時呼吸障害などの慢性に低酸素を反復する病態について、これまでCKD (特に保存期) の病態との関連を検討した研究は乏しい。本研究ではCKDにおける腎機能障害進行、CVDをはじめとする臓器障害の発症進展と慢性的な低酸素、それと表裏一体をなす酸化ストレス、炎症などの病態との関連を検討し、CKDの病態とリスク管理における慢性間歇的低酸素の制御の意義を検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 腎不全病態モデルにおける認知機能と生体内レドックス制御の関連

腎機能低下等の生体内酸化ストレス亢進下に蓄積する、反応性の高い尿毒症物質の一つであるメチルグリオキサール(MGO)の認知機能への影響を検討するため、正常 Sprague-

Dawley (SD)ラットを、0.5% MGO 溶解液長期経口投与群(n=10)とコントロール(n=9)に振り分け、8週齢から12か月齢まで飼育し、2種類の行動実験(物体探索試験および放射状迷路試験)により空間認知機能を評価する。

### (2) ラット片側腎虚血再灌流モデルにおける遠隔臓器(心)障害とその制御に関する検討

腎虚血による酸化ストレス、炎症反応の遠隔臓器への影響及びその制御を検討するため、7週齢雄 Dahl 食塩感受性ラットを8% NaCl 給餌で飼育し、11週齢より rosuvastatin 10 mg/kg/day 溶解水を投与、13週齢で全身麻酔下に左腎に45分間の血流遮断・再灌流(I/R)を加えてAKIを惹起させ、3日後に両腎と心を摘出、control として通常給水およびsham手術を行ったものをそれぞれ使用し、両腎・心の組織傷害度および尿中アルブミン、血清・尿中 MCP-1、MDA、TNF- $\alpha$  等を比較検討する。

### (3) CKD 並びにCKD 高危険群における睡眠時呼吸障害の意義の検討

糖尿病、高血圧症などの生活習慣病を含むCKD 及びその高危険群の患者コホートを確立し、睡眠呼吸障害を含む各種臨床的指標を収集し観察する。

## 4. 研究成果

### (1) 腎不全病態モデルにおける認知機能と生体内レドックス制御の関連

MGO 血中濃度は投与群で有意に上昇した(MGO vs Control :  $495.8 \pm 38.1$  vs  $244.8 \pm 28.2$  nM;  $p < 0.001$ )。しかし、2種類の行動実験では、いずれも空間認知機能の障害は認めなかった。また、MGO 投与群では、抗酸化物質(SOD, グルタチオンペルオキシダーゼ)が有意に上昇し、海馬および大脳皮質の組織障害も認めなかった。以上より、MGO

負荷による血中濃度上昇のみでは認知機能障害は証明されず，生体内抗酸化系の賦活化により MGO の毒性が相殺されたものと考えられた。

(2) ラット片側腎虚血再灌流モデルにおける遠隔臓器(心)障害とその制御に関する検討

Rosuvastatin 投与群では control と比べ非 I/R 側での腎組織傷害が軽減しており，一部の炎症性サイトカインや酸化ストレスマーカーにおいても低下がみられた。Rosuvastatin は AKI モデルラットにおいて，虚血腎以外の遠隔臓器に対しても保護的に作用することが示唆された。

(3) CKD 並びに CKD 高危険群における睡眠時呼吸障害の意義の検討

H26 年度までに福島県立医科大学附属病院外来に通院中の糖尿病，高血圧症などの生活習慣病を含む CKD 及びその高危険群，約 2700 名からなるコホートを構築し，各種臨床情報を収集した。

## 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6件)

Kimura H, Tanaka K, Kanno M, Watanabe K, Hayashi Y, Asahi K, Suzuki H, Sato K, Sakaue M, Terawaki H, Nakayama M, Miyata T, Watanabe T: Skin autofluorescence predicts cardiovascular mortality in patients on chronic hemodialysis. *Ther Apher Dial* 18: 461-467, 2014 (査読有)

Watanabe K, Okada K, Fukabori R, Hayashi Y, Asahi K, Terawaki H, Kobayashi K, Watanabe T, Nakayama M:

Methylglyoxal (MG) and cerebro-renal interaction: Does long-term orally administered MG cause cognitive impairment in normal Sprague-Dawley rats? *Toxins* 6: 254-269, 2014 (査読有)

Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y, Kusano Y, Suzuki H, Hayashi Y, Asahi K, Sato K, Miyata T, Watanabe T: Advanced glycation end product accumulation, measured as skin autofluorescence, predicts the progression of chronic kidney disease. *PLoS One* 2013 Dec 12;8(12):e83799 (査読有)

旭浩一: CKD (慢性腎臓病)「を知っていますか? ふくしまの国保 62(4): 4-5, 2013 (査読無)

旭浩一: CKD の疫学 特に心血管イベントにおける CKD の重要性の理解と対処を目指して. *Medical Practice* 30: 1873-1877, 2013 (査読無)

Tanaka K, Tani Y, Asai J, Nemoto F, Kusano Y, Suzuki H, Hayashi Y, Asahi K, Nakayama M, Miyata T, Watanabe T: Skin autofluorescence is associated with severity of vascular complications in Japanese patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 29: 492-500, 2012 (査読有)

[学会発表](計12件)

旭浩一: CKDG4~5の現状把握と重症化予防に関する最近の動向. 第8回宮城県CKD研究会. 2014年11月6日, 仙台  
田中健一, 中山昌明, 菅野真理, 木村浩, 渡邊公雄, 林義満, 旭浩一, 渡辺毅: 慢性腎臓病患者の血圧管理の実態について 福島CKDコホート研究 第37回日本高血圧学会総会, 2014年10月17日, 横

浜

旭浩一, 渡辺毅: 特定健診データから見たCKD発症・進展の要因. 第57回日本腎臓学会学術総会, 2014年7月6日, 横浜  
渡邊公雄, 岡田佳奈, 深堀良二, 林義満, 旭浩一, 寺脇博之, 小林和人, 渡辺毅, 中山昌明. メチルグリオキサール(MGO)と脳腎関連障害: 正常SDラットの長期MGO投与の影響に関する検討. 第57回日本腎臓学会学術総会, 2014年7月6日, 横浜

菅野真理, 中山昌明, 朱万君, 林義満, 旭浩一, 寺脇博之, 渡辺毅: 片側虚血再灌流障害におけるロスバスタチンの遠隔臓器保護作用についての検討. 第57回日本腎臓学会学術総会, 2014年7月5日, 横浜

Watanabe K, Okada K, Fukabori R, Hayashi Y, Asahi K, Terawaki H, Kobayashi K, Nakayama M, Watanabe T: Methylglyoxal (MG) and cerebro-renal interaction: Does long-term orally administered MG cause cognitive impairment in normal Sprague-Dawley rats? 8th International Congress on Uremia Research and Toxicity, Mar. 13. 2014, Okinawa, Japan

Hayashi Y, Kusano Y, Watanabe K, Kanno M, Kimura H, Tanaka K, Asahi K, Terawaki H, Hashimoto S, Nakayama M, Watanabe T: The Effect of Pioglitazone on Mitochondrial Biogenesis in the Kidney of Dahl Salt Sensitive Hypertension Rat. Kidney Week 2013(Annual Meeting of American Society of Nephrology) Nov. 9. 2013, Atlanta, GA, USA

Kimura H, Tanaka K, Kanno M, Watanabe K, Hayashi Y, Asahi K, Terawaki H, Nakayama M, Watanabe T: Skin

Autofluorescence Predicts Cardiovascular Mortality in Patients on Chronic Hemodialysis. Kidney Week 2013(Annual Meeting of American Society of Nephrology) Nov. 8. 2013, Atlanta, GA, USA

木村浩, 田中健一, 菅野真理, 渡邊公雄, 林義満, 旭浩一, 鈴木穂孝, 佐藤啓二, 阪上通明, 中山昌明, 渡辺毅: 皮膚AGE蓄積は慢性血液透析患者の心血管死を予測する. 第58回日本透析医学会学術集会・総会, 2013年6月, 福岡市  
渡邊公雄, 林義満, 旭浩一, 深堀良二, 岡田佳奈, 小林和人, 中山昌明, 渡辺毅: 尿毒症物質メチルグリオキサールによる認知機能障害に関する研究. 第56回日本腎臓学会学術総会 2013年5月, 東京

田中健一, 中山昌明, 菅野真理, 木村浩, 渡邊公雄, 谷良宏, 草野裕樹, 浅井淳, 林義満, 旭浩一, 渡辺毅: 皮膚AGE蓄積は慢性腎臓病の腎予後を予測する. 第56回日本腎臓学会学術総会, 2013年5月, 東京  
林義満, 草野裕樹, 渡邊公雄, 谷良宏, 田中健一, 旭浩一, 橋本重厚, 中山昌明, 渡辺毅: 食塩感受性高血圧ラットの腎髄質酸化ストレスに対する Pioglitazoneの影響, 第35回日本高血圧学会総会, 2012年9月20日, 名古屋市

〔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〕

なし。

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

旭 浩一 (ASAHI, Koichi)  
福島県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 60274966

### (2)研究分担者

中山昌明 (NAKAYAMA, Masaaki)  
福島県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号 : 60217940

### (3)連携研究者

渡辺 毅 (WATANABE Tsuyoshi)  
福島県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号 : 80158641

### (4)研究協力者

渡邊公雄 (WATANABE Kimio)  
福島県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号 : 20595607

菅野真理 (KANNO Makoto)  
福島県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号 : 60746014