

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350591

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を加速させる新しい方策の樹立

研究課題名(英文) The establishment of new effective strategy for renal rehabilitation in a progressive renal disease.

研究代表者

須田 千尋(SUDA, Chihiro)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：20645535

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：5/6腎摘除慢性腎不全モデルラットにおいて、顆粒球コロニー刺激因子単独療法と比し、アンジオテンシンII受容体拮抗薬との併用療法は腎保護効果を増強した。  
高食塩食を摂取したDahl食塩感受性高血圧ラット(Dahl-S)において、長期的運動は腎障害の発症を抑制し、腎レニン・アンジオテンシン系の変化を回復させた。また、Dahl-Sラットにおいて酸化ストレス産生源の阻害薬投与は腎障害の発症を抑制した。

研究成果の概要(英文)：In 5/6 nephrectomised rats exhibiting chronic renal failure, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and angiotensin II receptor blocker enhanced renoprotective effect compared with G-CSF alone.  
In Dahl salt-sensitive (Dahl-S) rats fed high salt diet, exercise training suppressed renal damage, and improved the changes of renal renin-angiotensin system. Also, inhibitors of oxidative stress source improved renal damage in Dahl-S rats.

研究分野：総合領域

キーワード：リハビリテーション 運動療法 腎障害

### 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運動耐容能の改善や腎保護効果をもたらすことが報告されている。申請者らは、これまでに様々な腎障害動物モデルを用いて進行性腎障害の進展機序や長期的運動の効果について研究を行ってきた。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亢進させる造血系サイトカインの一種である。慢性腎不全モデルへの長期的運動と G-CSF との併用治療は、糸球体硬化指数 (IGS) を長期的運動の単独治療と比較し有意に改善し、長期的運動と薬剤との併用による腎保護効果の増強に期待が持たれている。しかし、長期的運動の機序の詳細や、長期的運動と薬剤との併用による腎保護効果の増強に関しては十分な解明がなされていない。

### 2. 研究の目的

本研究の主題は、進行性腎疾患において腎保護効果を発揮する長期的運動に対し、その効果を加速・増強する新たな方策を樹立することである。そこで我々は、5/6 腎摘除慢性腎不全モデルなどの進行性腎疾患モデルラットを使用し、長期的運動の機序の詳細や、薬剤の併用による腎保護効果に対する相加・相乗効果の有無とその機序解明を行うことを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) 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、偽手術群、非治療群、G-CSF 投与群、G-CSF+アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 投与群の 4 群に分け、12 週間にわたり治療を行った。2 週間毎に 24 時間尿中蛋白排泄量 (UP) を測定し、最終日に血清のクレアチニン (Cre)、尿素窒素 (BUN) を測定した。また、残存腎を摘出し、IGS を評価した。

(2) 5 週齢の Dahl-S ラットを用い、6 週齢より 1) 通常食塩食群、2) 通常食塩食+運動介入群、3) 高食塩食群、4) 高食塩食+運動介入群の 4 群に分け、8 週間の介入を行った。血圧は tail-cuff 法により測定した。採取した血漿や尿サンプルを使用し Cre や UP を測定し、採取した腎組織を使用し RA 系構成要素の蛋白発現を Western blot 法により解析した。

(3) 8 週齢の Dahl-S ラットを用い、1) 通常食塩食群、2) 高食塩食群、3) 高食塩食+xanthine oxidase 阻害薬 (febuxostat) 投与群、4) 高食塩食+NADPH oxidase 阻害薬 (apocynin) 投与群の 4 群に分け、8 週間の介入を行った。血圧は tail-cuff 法により測定した。採取した血漿や尿サンプルを使用し Cre や UP を測定した。

### 4. 研究成果

(1) 偽手術群と比較して、非治療群の UP、

Cre、BUN、IGS は有意に高値を示した。非治療群と比較して、G-CSF 群は BUN、IGS の有意な低値を示した。G-CSF+ARB 群は UP、Cre、BUN、IGS の有意な低値を示した。G-CSF 群と比較して G-CSF+ARB 群は Cre の有意な低値を示した。これらのことから、慢性腎不全モデルにおいて、G-CSF 単独療法群と比較して G-CSF と ARB の併用療法は、腎保護効果を増強することが示唆された。

(2) Dahl-S ラットは高食塩食負荷により著明な高血圧を発症し、血漿 Cre 上昇や UP 増加を認めた。長期的運動は血圧に有意な影響を及ぼさなかったが、血漿 Cre 上昇や UP 増加を抑制した。また、高食塩食負荷により腎組織の angiotensinogen、アンジオテンシン変換酵素、アンジオテンシン II 1 型受容体のタンパク発現は増加するが、長期的運動はこれらの蛋白発現増加を抑制する傾向がみられた。長期的運動は高食塩食負荷による血圧上昇に影響を与えなかったが、腎保護効果が得られ、同時に RA 系変化を回復する可能性が示された。

(3) Dahl-S ラットは高食塩食摂取により著明な高血圧を発症し、血漿 Cre 上昇や UP 増加を認めた。酸化ストレス産生源の阻害薬である xanthine oxidase 阻害薬や NADPH oxidase 阻害薬の投与は、高食塩食摂取による血圧上昇や血漿 Cre 上昇、UP 増加を有意に抑制した。これらの結果から、高食塩食摂取下の Dahl-S ラットにおいて、酸化ストレスの軽減は腎保護効果に關与することが考えられ、長期的運動による酸化ストレスの軽減は、腎保護効果の機序の一つである可能性が示唆された。

### 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 2 件)

1. Ito D, Cao P, Kakihana T, Sato E, Suda C, Muroya Y, Ogawa Y, Hu G, Ishii T, Ito O, Kohzuki M, Kiyomoto H. Chronic Running Exercise Alleviates Early Progression of Nephropathy with Upregulation of Nitric Oxide Synthases and Suppression of Glycation in Zucker Diabetic Rats. Plos One 10: e0138037, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0138037 (査読有)
2. 作山晃裕、伊藤修、坂田佳子、須田千尋、上月正博. Dahl 食塩感受性高血圧ラットの腎における長期的運動によるレニン・アンジオテンシン系への影響. 運動器リハビリテーション 26:1-8, 2015 (査読有)

[学会発表](計 23 件)

1. 伊藤大亮、曹鵬宇、柿花隆昭、須田千尋、

- 佐藤恵美子、小川佳子、伊藤修、上月正博、清元秀泰．長期的有酸素運動は酸化ストレスと酸化ストレス軽減を介して2型糖尿病ラットの糖尿病性腎症を改善する．第27回日本糖尿病性腎症研究会、2015年12月5日、ベルサール汐留、東京都中央区
2. 作山晃裕、伊藤修、小川佳子、小松美和、胡巧尊、三浦平寛、須田千尋、上月正博．Dahl食塩感受性高血圧ラットへの長期的運動が腎renin-angiotensin系へ及ぼす影響．第34回日本臨床運動療法学会学術集会、2015年9月5日、東北大学医学部良陵会館、宮城県仙台市
  3. 伊藤大亮、曹鵬宇、柿花隆昭、須田千尋、佐藤恵美子、小川佳子、伊藤修、上月正博、清元秀泰．2型糖尿病肥満モデルラットにおける長期的運動の腎NOS蛋白発現への影響．第15回日本NO学会、2015年6月27日、千里ライフサイエンスセンター、大阪府豊中市
  4. 伊藤大亮、曹鵬宇、柿花隆昭、須田千尋、佐藤恵美子、坂田佳子、伊藤修、上月正博、清元秀泰．2型糖尿病肥満モデルラットにおける長期的運動の腎NO合成酵素および酸化ストレス系への影響．第58回日本腎臓学会、2015年6月5日、名古屋国際会議場、愛知県名古屋市
  5. 伊藤大亮、曹鵬宇、柿花隆昭、須田千尋、佐藤恵美子、坂田佳子、伊藤修、上月正博、清元秀泰．2型糖尿病肥満モデルラットにおける長期的運動の腎一酸化窒素合成酵素および脂質酸化への影響．第27回腎と脂質研究会、2015年4月18日、金沢市文化ホール、石川県金沢市
  6. Sakuyama A, Ito O, Ogawa Y, Komatsu M, Hu G, Miura T, Muroya Y, Suda C, Kohzuki M. Effects of exercise training on renin-angiotensin system in the kidney of Dahl salt-sensitive rats. American Heart Association High Blood Pressure Research 2015 Scientific Sessions, 2015.9.9, Washington DC, USA
  7. Sakuyama A, Ito O, Ogawa Y, Komatsu M, Hu G, Miura T, Muroya Y, Suda C, Kohzuki M. Effects of febuxostat on blood pressure and renal function in Dahl salt-sensitive rats. American Heart Association High Blood Pressure Research 2015 Scientific Sessions, 2015.9.9, Washington DC, USA
  8. Sakata Y, Ito O, Sakuyama A, Suda C, Ito D, Muroya Y, Kohzuki M. Effects of exercise training on renal function and the cytochrome P-450 4A metabolism of arachidonic acid in the kidney of salt-sensitive hypertensive rats. 9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2015.6.19, Berlin, Germany
  9. 作山晃裕、伊藤修、坂田佳子、須田千尋、上月正博．長期的運動によるDahl食塩感受性高血圧ラットの腎renin-angiotensin系への影響．第5回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会、2015年3月21日、都市センターホテル、東京都千代田区
  10. 作山晃裕、伊藤修、坂田佳子、小松美和、三浦平寛、須田千尋、上月正博．Dahl食塩感受性高血圧ラットへの長期的運動が腎renin-angiotensin系へ及ぼす影響．第37回日本リハビリテーション医学会東北地方会、2015年3月7日、仙台市情報・産業プラザネ！ットU、宮城県仙台市
  11. 作山晃裕、伊藤修、坂田佳子、須田千尋、上月正博．Dahl食塩感受性高血圧ラットへの長期的運動が腎レニン・アンジオテンシン系へ及ぼす影響．第37回日本高血圧学会総会、2014年10月17日、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市
  12. Sakuyama, Ito O, Sakata Y, Hu G, Suda C, Kohzuki M. Effects of exercise training on renal damage and renin-angiotensin system in Dahl salt-sensitive rats. International Society of Nephrology Nexus Symposium: Hypertension and the Kidney, 2014.9.25, Brisbane, Australia
  13. 作山晃裕、伊藤修、坂田佳子、伊藤大亮、須田千尋、上月正博．Dahl食塩感受性ラットの腎における長期的運動によるrenin-angiotensin系への影響．第57回日本腎臓学会学術総会、2014年7月4日、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市
  14. 坂田佳子、伊藤修、作山晃裕、室谷嘉一、伊藤大亮、須田千尋、上月正博．Dahl食塩感受性ラットにおける長期的運動の腎保護効果 - 酸化ストレスとNOの関与．第57回日本腎臓学会学術総会、2014年7月4日、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市
  15. 作山晃裕、伊藤修、坂田佳子、須田千尋、上月正博．Dahl食塩感受性高血圧ラットの腎における長期的運動によるレニン・アンジオテンシン系への影響．第39回日本運動療法学会、2014年6月21日、ホテルプラザ菜の花、千葉県千葉市
  16. Sakuyama A, Ito O, Sakata Y, Hu G, Suda C, Kohzuki M. Effects of exercise training on renin-angiotensin system in the kidney of Dahl salt-sensitive rats. Hypertension 2014, 25th Scientific Meeting of International Society of Hypertension, 2014.6.13, Athens, Greece
  17. Sakata Y, Ito O, Sakuyama A, Rong R,

- Muroya Y, Ito D, Suda C, Kohzuki M. Effects of Exercise Training on Hypertension and Renal Function in Dahl Salt-Sensitive Rats. Hypertension 2014, 25th Scientific Meeting of International Society of Hypertension, 2014.6.13, Athens, Greece
18. 坂田佳子、伊藤修、伊藤大亮、須田千尋、室谷嘉一、上月正博 .Dahl 食塩感受性ラットの腎機能と酸化ストレスに対する長期的運動の効果 . 第 51 回日本リハビリテーション医学会、2014 年 6 月 5 日、名古屋国際会議場、愛知県名古屋市
19. Sakata Y, Ito O, Sakuyama A, Suda C, Ito D, Muroya Y, Kohzuki M. Effects of Exercise training on Renal Function and the Cytochrome P-450 4A Metabolism of Arachidonic Acid in the Kidney of Salt-Sensitive Hypertensive Rats. 8th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2014.6.1, Cancun, Mexico
20. 坂田佳子、伊藤修、作山晃裕、戎栄、伊藤大亮、須田千尋、室谷嘉一、上月正博 . Dahl 食塩感受性ラットにおける長期的運動の腎保護効果 - 酸化ストレスと NO の観点から . 第 4 回腎臓リハビリテーション学会学術集会、2014 年 3 月 29 日、福岡国際会議場、福岡県福岡市
21. 坂田佳子、伊藤修、作山晃裕、戎栄、須田千尋、室谷嘉一、上月正博 . 食塩感受性 Dahl ラットの腎機能に対する長期的運動の効果 . 第 36 回日本高血圧学会総会、2013 年 10 月 24 日、大阪国際会議場、大阪府大阪市
22. Sakata Y, Ito O, Sakuyama A, Rong R, Suda C, Muroya Y, Kohzuki M. Renoprotective effects of exercise training in Dahl salt-sensitive rats. The American Heart Association, The High Blood Pressure Research Scientific Sessions 2013, 2013.9.11, New Orleans, USA
23. 森信芳、須田千尋、長坂誠、坂田佳子、鈴木文歌、高橋珠緒、海老原覚、伊藤修、上月正博 . 5/6 腎摘腎不全ラットの血圧降下作用と NO 排泄 . 第 50 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2013 年 6 月 13 日、東京国際フォーラム、東京都千代田区

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：

権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究代表者

須田 千尋 (SUDA, Chihiro)  
東北大学・医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号：20645535

##### (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

( )

研究者番号：