

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研究名	血管石灰化治療における骨格筋・血管相関の概念の応用とその機序の解明 ～骨格筋への治療介入は血管石灰化の新しい治療選択肢になるか～
所属機関	九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科
氏名	山田 俊輔
<p>1. 研究の背景と目的</p> <p>近年、骨格筋が分泌する myokine の中には、血管に受容体を有するものがあり、myokine が血管の機能や構造に影響することが明らかになってきた。中でも、irisin や follistatin はその代表格である。これらの myokine は、CKD で減少し、運動によって骨格筋からの分泌量が増加し、様々な刺激によって分泌型に変化した VSMC を収縮型の形質に戻すことが報告されている。</p> <p>骨格筋から分泌されたこれらの myokine は血管平滑筋細胞(VSMCs)を収縮型に維持することによって、血管石灰化を防いでいる可能性がある。また、irisin や follistatin は骨に作用して、骨量が増加する(骨・血管相関)。骨量を増加させることは、血管石灰化を低減することが基礎実験では証明されており、irisin や follistatin は骨量を増加させて間接的にも血管石灰化を防ぐ可能性がある。</p> <p>以上より、『CKD に伴う骨格筋量の減少は、irisin などの myokine の減少を介して血管石灰化を促進し、myokine の投与が血管石灰化を抑制できるという仮説』の真偽について検討した。</p> <p>2. 方法</p> <p>①右腎摘除術を施行した C57/BL6 マウスに特殊餌(アデニン 0.2%、リン 1.2%、ラクトース 20%、蛋白 9.5%)を 8 週間給餌し、骨(大腿骨)・血管(大動脈)・骨格筋(腓腹筋)の共相関について解析した。また、リン吸着薬の効果を検証するために、上記のアデニン腎症マウスに 3 種類の食餌性リン負荷(0.3%, 0.6%, 1.2%)を施し、骨・血管・骨格筋相関への影響を検討した。</p> <p>②ヒト培養 VSMCs を高リン培地 (3 mM)で培養して、血管石灰化を惹起する in vitro のモデルを使用する。このモデルに、irisin または follistatin を投与し、VSMCs の骨芽細胞様細胞への変化およびカルシウム(Ca)沈着量が減少するかどうかについて検討した。</p> <p>3. 結果</p> <p>①アデニン腎症マウスは、腎障害の進展とともに大動脈中膜における Ca 沈着が増加し、大腿骨の骨密度が有意に低下し、腓腹筋の重量と横断面積は有意に縮小した。大動脈中の Ca 含量と大腿骨骨密度と腓腹筋の重量の間には正または負の相関を認め、これらの異常が同期して進行することが示された。</p> <p>②上記のアデニン腎症マウスモデルにおいて、リン含量を 0.3%、0.6%、1.2%に設定した餌を給餌した 3 群を比較すると、大動脈中の Ca 含量はリン制限で消失し、1.2%餌で極大になった。腓腹筋の筋肉量は 3 群間で有意な差を認めなかった。大腿骨密度は 1.2%群で最小になった。また、大動脈におけるリン酸トランスポーターの発現量はリン制限およびリン負荷の影響を明確に受けることが明らかになった。③ヒト培養 VSMCs への irisin の投与は Ca 沈着量に影響を及ぼさなかった。</p> <p>4. 今後の展望</p> <p>irisin には臓器連関を効果的に連動させる力が予測よりも弱い可能性があるため、今後、別の myokine の石灰化抑制効果について培養 VSMCs 実験系で確認し、アデニン腎症マウスへの投与を検討する。その後、臓器特異的 myokine ノックアウトマウスを用いて、骨・血管・骨格筋相関がどのような影響を受けるのかを確認する次の動物実験に移行したい。さらに、同マウスに重量負荷/免荷を施して骨・血管・骨格筋相関への影響を検討する実験系を立ち上げる。</p>	