

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研究名	急性腎障害における骨代謝 mechanism の解明と筋代謝との関連
所属機関	浜松医科大学 内科学第一
氏名	永田 総一郎
<p>10 週齢の C57BL/6 マウスに片腎摘を行い、2 週間後に対側の腎虚血再灌流障害 (IRI) による AKI を発症させた。マウス以下の 3 群 (腎門部にクリップをかけない Sham 群、クリップをかけて 15 分後に再灌流する AKI 群、AKI 後にトレッドミル運動 (Ex) と分枝鎖アミノ酸 (BCAA) による治療介入を行う Intervention 群) にわけ、AKI7 日後の前脛骨筋 (TA) 重量と運動耐容能を比較した。全群で pair-fed し、毎日の体重、食事量、飲水量を測定した。虚血性 AKI によって 7 日後の TA 重量は 21% 低下し (mean TA weight: 36.8 vs. 46.1(mg), $p < 0.0001$)、運動耐容能は 37% 低下した (mean running time: 727 vs. 1145 (秒), $p < 0.001$)。AKI による筋萎縮機序について、蛋白同化経路をリン酸化 Akt/Akt のタンパク発現量 (western blotting) と Myostatin の mRNA 発現量 (real-time PCR) で、筋異化を Atrogin-1 の mRNA 発現量 (real-time PCR) を評価した。虚血性 AKI によってリン酸化 Akt/Akt のタンパク発現量は AKI 群で約 60% 低下し (0.39 vs. Sham, $p < 0.01$)、Myostatin の mRNA 発現量は約 4.2 倍に増加していた (4.26 vs Sham, $p < 0.0001$)。また、Atrogin-1 の mRNA 発現量は約 8.8 倍に増加していた (8.81 vs. Sham, $p < 0.0001$)。以上の結果から AKI7 日後に急性筋萎縮が引き起こされ、運動耐容能が低下すること、その機序として Myostatin の増加に関連した蛋白合成障害とユビキチンプロテアソーム系 (UPS) の亢進による蛋白分解が関与が示唆された。一方で、トレッドミル運動 (Ex) と分枝鎖アミノ酸 (BCAA) による治療介入によって、TA 重量 (36.8 vs. 40.8(mg), $p < 0.0001$) と運動耐容能 (727 vs. 1071 (秒), $p < 0.01$) が改善した。リン酸化 Akt/Akt のタンパク発現量は約 3.4 倍増加し (0.39 vs. 1.32, $p < 0.0001$)、Myostatin の mRNA 発現量は約 41% 低下した (4.26 vs. 2.50, $p < 0.01$)。また、Atrogin-1 の mRNA 発現量は約 73% 低下した (8.82 vs. 2.38, $p < 0.0001$)。以上から治療介入によって AKI 関連筋萎縮が抑制され、その機序として蛋白同化障害と UPS による筋異化を抑制が考えられた。さらに、AKI 翌日での TA における PGC-1α の mRNA 発現量は AKI によって約 41% 低下し (0.59 vs. Sham, $p < 0.05$)、治療介入によって約 1.8 倍増加した (0.59 vs. 1.10, $p < 0.01$)。また、7 日後の TA におけるミトコンドリア体積密度 (電子顕微鏡による) は AKI によって約 67% 低下し (1.59 vs. 4.78(%), $p < 0.01$)、治療介入によって約 3.9 倍増加した (1.59 vs. 6.19(%), $p < 0.0001$)。以上から、治療介入の機序として、PGC-1α 発現増加によるミトコンドリア生合成の増強が関与していると考えられた。</p> <p>AKI 関連筋萎縮の報告は少なく、治療介入について検討した研究はない。我々の研究結果は Ex と BCAA による治療介入の有効性を示唆しており、AKI 患者のサルコペニア・フレイルの抑制と生命予後・QOL の改善に寄与する点で臨床上有意義であると考えられる。尚、モデル作成に時間を要したため、骨代謝については未検討であるが、今後の検討課題とした。</p>	