

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	食事介入によるリン毒性解除方法の開発
所 属 機 関	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
氏 名	島田 果林
<p>[目的]</p> <p>高リン血症は生命予後悪化と密接に相関することが報告され、心肥大や血管石灰化、腎障害の進展を介していると考えられている。一方、リン吸着薬内服は生命予後改善と関連することが報告されており、リンの摂取制限が生命予後改善に重要であることが示唆される。そこで、リンの摂取制限のために、一般的に食事リン・蛋白摂取量は正の相関関係となるため、蛋白摂取制限が必要であると考えられてきた。しかし、臨床研究で、透析患者において、蛋白質摂取量が多い方が、生命予後が良いという報告や、蛋白アルブミン摂取により血清リン濃度は逆に低下したという報告があり、蛋白質摂取が生体を与える影響とリンによる臓器障害は、分離して評価する必要があると考えられた。そこで本研究では、食事蛋白がリンによる臓器障害(腎臓、筋肉)に与える影響を評価することとした。</p> <p>[方法と結果]</p> <p>6週齢雄性 Wistar ラットを正リン(0.9%)低蛋白(10.8%)、高リン(2.2%)低蛋白(10.8%)、高リン(2.2%)中蛋白(23.0%)、高リン(2.2%)高蛋白(35.2%)の4群に分け、蛋白源としてカゼインを使用し、6週間食餌負荷した。結果、高リン低蛋白群で認められた尿細管間質障害および筋力低下が高リン高蛋白群において改善した。カゼイン摂取は腎ミトコンドリア形態および機能を維持し、酸化ストレスを軽減した。蛋白源を卵白アルブミンとしても、同様の結果が得られた。カゼイン・卵白アルブミンは直接腎や筋に作用し得ないため、蛋白質構成成分であるアミノ酸の血漿濃度を測定したところ、高カゼイン・高卵白アルブミン摂取両群において血漿分岐鎖アミノ酸濃度の上昇を認めた。10%分岐鎖アミノ酸混餌投与によっても血漿分岐鎖アミノ酸濃度は上昇し、高リン食に起因する腎尿細管間質障害・筋力低下は改善した。リン、BCAA いずれも代謝器官としては、ミトコンドリアが重要であり、PP2Cm(protein phosphatase 2Cm)というミトコンドリアに存在する脱リン酸化酵素は、BCAA 代謝を促進させる役割と同時に、高リンによるミトコンドリア膜遷移孔(mPTPore)の開口を抑制する事が報告されている。そこで、PP2Cmに着目し、食餌蛋白質、BCAA によって発現が影響を受けるかをwestern blot法を用いて検証した。結果としては、高蛋白、BCAA 摂取は、高リン食によるPP2Cmの発現低下を抑制することが示された。蛋白質、BCAA 摂取によりPP2Cmの発現が維持される事で、ミトコンドリア保護的に作用した可能性が示唆された。</p> <p>[総括]</p> <p>ラットにおいてカゼイン、卵白アルブミン、BCAA の経口摂取はリン生体毒性を減弱させた。</p>	