

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研究名	腎性貧血治療が尿毒症サルコペニアに与える影響
所属機関	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
氏名	西 裕志
<p>酸素運搬を司る動脈酸素含有量の算出式にヘモグロビン濃度(Hb, g/L)が含まれるように、血中 Hb 値の上昇は全身各臓器・組織への酸素運搬にとって有利である。近年、慢性腎臓病患者の高齢化に伴い、慢性腎臓病患者の健康寿命が重視されており、健康寿命を大きく脅かす運動機能低下が課題となっている。また、サルコペニアは単に筋量・筋肉が低下するのみならず、損傷が加わった場合に治癒が遷延しやすく、臨床的には長期臥床を招くことも問題である。そこで本研究では「慢性腎臓病患者に広く使用されている腎性貧血改善薬が尿毒症サルコペニアに対して拮抗的な作用をもつ」と仮説を立てた。骨格筋は前述のように酸素が血液運搬される主要な標的器官でありその酸素消費がパフォーマンスを大きく規定する。特に近年上市された HIF-PH 阻害剤が全身投与されると、理論上は複数の組織・器官に低酸素応答を惹起し、相対的な酸素不足に適応できる可能性がある。</p> <p>まず、培養細胞に HIF-PH 阻害薬 roxadustat を培地添加すると、糖取り込みが亢進して TCA 回路に比して相対的に解糖系が優位になり培地中の乳酸濃度が上昇した。一方、アデニン食を 2-4 週間与え慢性的な腎障害を惹起したうえで同薬を投与したところ、対照群に比べて骨格筋は質・量の両面で増加していた。比較的安定して差がみられる瞬発力に着目し、後肢骨格筋を採材してトランスクリプトーム解析を行ったところ、薬剤投与で ATP 産生に係る分子の発現が特徴的に更新していることが分かった。同じ分子発現の挙動はサンプルサイズの大きくしたリアルタイム PCR でも再現された。現在、同分子が低酸素環境の骨格筋において果たす役割を培養細胞を用いて検討している。</p> <p>次に我々は尿毒症サルコペニアにおける骨格筋の創傷治癒遅延の分子メカニズムの焦点を当てた。尿毒素が培地添加された骨格筋培養細胞ではトランスクリプトーム解析特に膜融合関連分子の発現低下が特徴的な変化として観察され、実際に分化過程における細胞の膜融合が阻害されていることがペプチドタグとルシフェラーゼ断片と基質を用いた発光法によっても判明した。この障害は酸化ストレス依存的であり、やはり骨格筋創傷治癒過程が遅延しているアデニン腎症マウスでも抗酸化薬が創傷治癒を加速させることが分かった。現在、酸化ストレス軽減作用が想定される HIF-PH 阻害薬での薬理作用を検証している。</p> <p>このように本研究では、尿毒症サルコペニアにおいて HIF-PH 阻害薬が現象論的に筋力を向上させること、さらにその分子機序として骨格筋内の特定の分子経路が寄与している可能性があることを明らかにしつつある。</p>	