

| | |
|---------|---|
| 氏名 | なかむら たかひろ 中村 貴裕 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与年月日 | 平成31年3月27日 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第4条第1項 |
| 研究科専攻 | 東北大学大学院医学系研究科(博士課程) 医科学 専攻 |
| 学位論文題目 | 5/6腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける長期的運動による腎間質線維化とレニン-アンジオテンシン系への影響 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 上月 正博 教授 伊藤 貞嘉 教授 高橋 和広 |

論文内容要旨

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は、病期の進行に伴い腎間質線維化がみられるようになる。しかし、現時点で腎間質線維化を直接的に改善する治療法はなく、血圧・血糖・脂質のコントロールを目的とした薬物療法や、食塩や蛋白質を制限する食事療法が行われている。また透析患者では、運動を積極的に行うことが推奨されており、さらに透析に至らない保存期腎不全患者でも、適度な運動が腎機能を改善し、腎不全の進行を抑制する可能性が示唆されている。基礎的な検討では、各種腎疾患モデルラットにおいて、長期的運動による腎保護効果が報告されているが、その機序の詳細は明らかでない。慢性腎不全にみられる腎間質線維化には、腎レニン-アンジオテンシン (RA) 系が関与する。そこで、長期的運動による腎保護効果の機序を明らかにするために、慢性腎不全モデルラットの腎における線維化関連因子と RA 系に対する長期的運動による変化を検討した。6週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットに 5/6 腎摘除もしくは偽手術を行い、5/6 腎摘除ラットの運動群には 10 週齢時からトレッドミル運動 (傾斜角 0°、20m/分、60 分間 / 日、5 回 / 週) を 12 週間実施した。介入中は 2 週間毎に体重、収縮期血圧 (SBP)、24 時間尿蛋白排泄量 (UP) を測定し、介入前後に運動負荷試験により総走行距離を測定した。介入後は、血清クレアチニン (Scr)、血中尿素窒素 (BUN)、腎組織像を検討し、さらに腎皮質における線維化関連因子と RA 系コンポーネントの蛋白発現をイムノプロット法により検討した。5/6 腎摘除は体重と総走行距離を有意に低下させ、SBP、UP、Scr、BUN、糸球体硬化指数 (IGS)、相対的間質容積比 (RIV) を有意に増加させた。長期的運動は総走行距離を有意に延長させ、SBP、UP、Scr、BUN、IGS、RIV を有意に減少させた。5/6 腎摘除は、I 型コラーゲン、transforming

growth factor (TGF)- β 1、matrix metalloproteinase (MMP)-2、MMP-9、tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP)-1 の蛋白発現を有意に増加させた。長期的運動は、5/6 腎摘除により増加した I 型コラーゲン、TGF- β 1、TIMP-1 の蛋白発現を有意に減少させ、MMP-2 と MMP-9 の蛋白発現をさらに有意に増加させた。5/6 腎摘除は、アンジオテンシノーゲン (AGT)、アンジオテンシン変換酵素 (ACE)、(プロ)レニン受容体、アンジオテンシン II 1 型受容体の蛋白発現を有意に増加させ、長期的運動は、5/6 腎摘除により増加した AGT と ACE の蛋白発現を有意に減少させた。一方、5/6 腎摘除は、レニン、アンジオテンシン変換酵素 2、アンジオテンシン II 2 型受容体、Mas 受容体の蛋白発現を有意に減少させ、長期的運動はそれらを有意に増加させた。以上の結果から、5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおいて、長期的運動が、血圧を低下させ、腎機能や糸球体硬化、腎間質線維化を改善させることが明らかになった。長期的運動は、5/6 腎摘除による腎のコラーゲン合成亢進と分解抑制を改善し、腎障害に作用する ACE-AT1R 系亢進と腎保護に作用する AT2R や ACE2-MasR 系抑制を改善させ、これらの変化が長期的運動の腎保護効果の機序の一部に関与している可能性が示唆される。慢性腎不全モデルラットにおいて長期的運動による腎コラーゲン代謝や RA 系に対する影響についての報告はこれまでになく、本研究が初めての報告である。本研究の成績をそのままの形で臨床に応用することはできないが、CKD 患者が中等度の強度で長期的に運動を行うことで、糸球体硬化のみならず、腎間質線維化を予防し、腎機能予後を改善できる可能性が示唆され、運動療法を含む長期にわたる包括的なプログラムである腎臓リハビリテーションの腎不全の進行予防効果が期待できる。

審査結果の要旨

博士論文題目 5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける長期的運動による腎間質繊維化と
レニン-アンジオテンシン系への影響

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 内部障害学 分野

学籍番号 B2MD5096 氏名 中村 貴裕

慢性腎臓病に対する治療法は、これまで薬物療法と食事療法が中心であったが、近年、運動療法、教育、精神・心理的サポートなどを加えた長期にわたる包括的なプログラムである腎臓リハビリテーションが提唱されている。特に運動療法は、透析患者では積極的に行うことが推奨されており、さらに透析に至らない保存期腎不全患者でも、適度な運動が腎不全の進行を抑制する可能性が示唆されているが、その詳細な機序は不明である。

本論文は、慢性腎不全に対する長期的運動が腎保護効果を有する機序を明らかにするために、5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットを用いて、長期的運動が腎コラーゲンの産生・分解と腎レニン-アンジオテンシン (renin-angiotensin; RA) 系に与える影響を検討している。

その結果、5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおいて、長期的運動が、血圧の上昇を抑制し、腎機能や腎組織像を改善させた。また、その改善効果の機序として、長期的運動が 5/6 腎摘除による腎のコラーゲン合成亢進と分解抑制、腎 RA 系を改善させる方向に作用することが明らかになった。本論文は、慢性腎不全モデルラットにおいて、長期的運動による腎の線維化関連因子や RA 系に対する影響について初めて報告したものである。

現在、糸球体硬化と比較して腎機能低下と強く関連する腎間質線維化を、直接的に改善する治療法は確立していないが、本論文は、長期的運動が腎間質線維化を予防する可能性を示した。臨床においては、腎疾患の病期や腎疾患別の運動強度と期間の設定などの検討が必要であるが、慢性腎臓病患者が中等度の強度で長期的に運動を行うことで、糸球体硬化のみならず、腎間質線維化を予防し、腎機能予後を改善できる可能性が示唆される。運動療法を含む腎臓リハビリテーションは腎不全の進行予防効果が期待できると考えられる。本論文は、長期的運動の腎保護効果について、その機序の一部を明らかにした点で大変意義深く、科学的根拠に基づいた腎臓リハビリテーションの発展に大きく貢献するものと考えられ、学位に十分値すると判断された。

よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。