

氏 名 <sup>すだ</sup> 須田 <sup>ちひろ</sup> 千尋

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学位授与年月日 平成 24 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対する長期的運動と G-CSF  
の併用療法が腎機能および腎病変に及ぼす影響

論 文 審 査 委 員 主査 教授 上月 正博

教授 福土 審 教授 宮田 敏男

## 論 文 内 容 要 旨

### 1. 目的

腎臓機能障害者では、腎障害の進行と長期間の過度の安静による廃用とが相俟って、運動耐容能は低下し、生活の質(QOL)が損なわれている事が少なくない。一方、適切な運動は腎臓機能障害者においても、体力や QOL の向上、糖や脂質代謝の改善など、好影響をもたらす可能性のあることが示唆されている。しかし、その効果はなお完璧なものではなく、効果を増強させる治療法の開発が待たれている。顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)は好中球の増殖、機能亢進させる働きを持つサイトカインの一種であるが、急性腎不全の際に腎保護効果を有する事が報告されている。しかし、慢性腎不全に対して効果があるか否かについては明らかではない。そこで、本研究では、慢性腎不全モデルラットを用いて、長期的運動と G-CSF の単独療法および併用療法が腎機能、腎病変に及ぼす効果の有無について検討した。

### 2. 方法

7 週齢の雄性 WKY ラットを手術し、5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットを作成し、10 週齢で以下の 4 群に分けた。A)コントロール群(Control, n=10)、B)運動群(Ex, n=10、トレッドミル走 20m/min、60min/day、5days/week)、C)G-CSF 群(5μg/kg/day, n=11)、D)Ex+G-CSF 群(n=11)。以上の 4 群に E)偽手術群(Sham, n=10)を加えた 5 群に 12 週間にわたる治療を行った。2 週間毎に体重、24 時間尿タンパク排泄量(UP)、血圧(SBP)を測定した。運動療法の前後に総走行距離(TRD)を測定した。実験最終日に断頭採血し血清クレアチニン(Scr)、血液尿素窒素(BUN)を測定した。残存腎を摘出し糸球体硬化指数(IGS)、相対的間質容積(RIV)、マクロファージ浸潤(ED-1)、筋線維芽細胞浸潤(α-SMA)、podocyte(タコ足細胞)脱落(WT-1)を観察した。

### 3. 結果

腎不全モデルラットの peakVO<sub>2</sub> は Sham 群に比較して有意に低値であり、速度 20m/min のトレッドミル走行時の VO<sub>2</sub> は peakVO<sub>2</sub> の約 80%であった。Control 群の UP、SBP は経過と共に増加し、Sham 群に比較して有意に高値を示した。Sham 群に比較して、Control 群の Scr、BUN、IGS、RIV、ED-1、α-SMA は有意に増加し、WT-1 は有意に減少した。Ex 群では Control 群に比較して SBP、IGS、RIV、ED-1 の有意な改善を認めた。G-CSF 群では、Control 群に比較して SBP、BUN、UP、IGS、RIV、α-SMA、ED-1、WT-1 の有意な改善を認めた。さらに、Ex 群に比較して G-CSF 群の IGS、α-SMA、WT-1 で有意な改善を認めた。Ex+G-CSF 群では、Control 群に比較して SBP、Scr、BUN、UP、IGS、RIV、α-SMA、ED-1、WT-1 で有意な改善を認めた。さらに、Ex 群に比較して IGS、RIV、α-SMA、ED-1、WT-1 の有意な改善を認め、G-CSF 群に比較して α-SMA の有意な改善を認めた。

#### 4. 結論

5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおいて、運動と G-CSF の単独療法で腎保護効果が示唆された。さらに、運動と G-CSF の併用療法が、腎障害を増悪させることなく、むしろ腎保護効果をさらに発揮しながら運動耐容能を改善させる可能性が示唆された。

## 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対する長期的運動と G-CSF の併用療法が腎機能  
および腎病変に及ぼす影響

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 内部障害学 分野  
学籍番号 氏名 須田 千尋

慢性腎不全患者において、腎臓機能障害の増悪に伴い、体液異常、貧血、血行動態異常、心機能低下などが生じ、長期間の過度の安静による廃用と相俟って、運動耐容能が低下し、QOL が著しく損なわれていることが少なくない。近年、適切な運動は腎臓機能障害者においても、体力や QOL の向上、糖や脂質代謝の改善など、好影響をもたらす事が示唆されており、さらに運動による心肺機能の改善、血圧コントロール、全身の筋力維持・増強効果にも期待が持たれている。

顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)は好中球前駆細胞に作用し、その分化・増殖を促し、成熟好中球の機能を亢進させる働きを持つサイトカインの一種である。さらに、G-CSF は抗アポトーシス作用、抗炎症作用などの造血以外の作用、血管内皮細胞の増殖・遊走を遊走する作用、骨髓からの血管内皮前駆細胞動員による血管新生作用を有しており、非侵襲的再生医療への応用が期待されている。

本研究は慢性腎不全の病態下において、前述した長期的運動による腎保護効果が、G-CSF を併用することでどのような影響を受けるか検討している。

その結果、5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットにおいて、運動と G-CSF の単独療法で腎保護効果が示唆された。さらに、運動と G-CSF の併用療法が、腎障害を増悪させることなく、むしろ腎保護効果を発揮しながら運動耐容能を改善させる事が示唆された。

これらの知見より、本研究は運動による腎保護効果という新たな局面から、慢性腎不全治療法の開発を試みる契機となり得る極めて先進的な意義深い研究であると考えられ、学位に十分相当するものと判断された。

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。