

高齢者サルコペニア肥満・慢性腎臓病に対する運動弱者克服療法

東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
准教授 西 裕志

(共同研究者)

東京大学大学院医学系研究科 教授 南学 正臣
東京大学大学院医学系研究科 博士課程 小田 康弘
東京大学大学院医学系研究科 博士課程 小田原 幹

はじめに

近年、加齢に伴い筋量・筋力が低下するのに伴い筋肉が脂肪に置換されるサルコペニア肥満が問題視されている。サルコペニア肥満は、生活習慣病リスクが高い、body mass index (BMI) で評価しづらい、等の問題があり、継続的な運動が最善の予防的治療である。一方、生活習慣病である慢性腎臓病では特に腎機能低下が進行するにつれてサルコペニアを合併しやすく、加齢とともに腎機能は徐々に低下することを考慮すると、サルコペニア肥満と腎臓病の悪循環は容易に想像できる。サルコペニア肥満や腎臓病の予防や治療としての継続的な運動の重要性はいくつかの臨床研究でも示されている。その一方で、現実世界の高齢者はリハビリテーションや日常的な運動が困難なことが少なくないため、運動を推奨するだけでは根本的な解決に至らないというジレンマがある。

本研究では、運動によって骨格筋から何らかのシグナル分子が放出され、腎臓に作用しているのではないかと、という仮説に基づき、サルコペニア肥満のマウスモデルの樹立、サルコペニア肥満マウスの腎ダメージに特に有酸素運動が与える影響の解析、そして、マウス骨格筋や腎臓の組織を利用した網羅的解析による腎作用型マイオカインの同定を目指す。この研究によって、運動がもたらす効果の分子基盤を理解するとともに、運動弱者であるサルコペニア肥満・慢性腎臓病の患者に対する斬新なアプローチとして創薬応用に発展できる可能性がある。

結 果

6-8週齢の雌性DBA野生型マウス（日本クレア、東京）に高脂肪食（Research Diets社、NJ、米国）を8週間与え続けたところ、体重増加、血中脂質値上昇、そして尿中アルブミン増加が見られた。また、マウス・ラット用トレッドミルシステムTMS-8B (Melquest、富山)を使用して走行傾斜角度0度、電気刺激強度0.3 mA、走行速度0 m/minで開始、5分間で徐々に走行速度12 m/minまで上昇して12 m/minの固定速度で合計1時間走行後に自動終了す

るプログラムを設定し、上記マウスモデルに週5回のトレッドミル運動を施したところ、アルブミン尿は有意に減少した。

同モデルの腎臓における発現遺伝子の変化を評価するため、(A) 通常食+非運動、(B) 高脂肪食+非運動、(C) 高脂肪食+運動の各条件8週経過後の腎組織を採取し、筑波大学・菅澤威仁先生にご協力いただきトランスクリプトーム解析を行った。この結果、腎臓では炎症誘導性遺伝子の発現が高脂肪食によって上昇、さらに運動によって低下していた。また、腎スリット幕構造関連遺伝子が高脂肪食によって低下、さらに運動によって上昇していた。

さらに、骨格筋と腎臓のクロストークの可能性を視野に筑波大学・坂田(柳元) 麻実子先生、藤澤学先生にご協力いただき、高脂肪食マウスの運動負荷前後の骨格筋の一細胞トランスクリプトーム解析結果と上記の腎臓遺伝子発現データを突合したりリガンド・レセプター解析を行った。解析結果からは複数の骨格筋産生・放出リガンド、および、腎レセプターの候補分子のペアが得られた。この中には食欲抑制機能をもつleptinとその受容体が含まれていた。

さらに、上記の真裏解析におけるスコアリング上位ペアについて、本モデルで使用したマウス個体の骨格筋組織を用いたリアルタイムPCRを施行した。しかしながら、データの個体差が大きく有意差が得られるものが乏しかった。さらに、候補ペアのさらに有力な特定リガンド分子については、8週時点の血中濃度をELISA法で評価した。血液サンプルでも標準曲線が描かれ定量系としては成立したが、条件(B)と比較して条件(C)での当該分子の濃度上昇は確認できなかった。血中濃度の測定タイミングの最適化がなされていなかった可能性を考え、複数のリガンド候補分子についてその構造類似低分子化合物或いは対応するレセプター・アゴニストを検索同定し、高脂肪食マウスに継続的に投与した。しかしながら、アルブミン尿の減少は見られなかった。

考 察

アルブミン尿をきたしたサルコペニア肥満モデルマウスでは炎症促進性遺伝子の発現上昇が見られ、継続的な有酸素運動でそれらが抑制された。肥満・糖尿病における特にアルブミン尿を主徴とする腎障害の分子基盤として炎症の存在はよく知られており、既存薬の作用機序にも抗炎症作用を介していると考えられる⁽¹⁾ことから高い妥当性がうかがわれる。一方、糖尿病性腎症では特徴的な糸球体病変を呈することから、腎スリット幕構造関連遺伝子が高脂肪食によって低下、さらに運動によって上昇した点も興味深い。蛋白レベルでの構造分子に変化が生じることとそれらの遺伝子発現の変化はやや次元が異なり、結果の解釈には注意が必要であると考えられた。

高脂肪食による肥満で生じるアルブミン尿が運動によって減少することに関連する腎作用マイオカインの候補分子は複数同定された。In silico解析に対して、実験動物においては運動による骨格筋での発現増強、および、それに後続する血中濃度の上昇、腎臓における受容体の同定とその下流シグナル活性化などを実証することがリガンド・レセプター関係を証明

する要件を考えられた。この妥当性の検証は非常に困難であり、リガンド・レセプター候補分子自体に加えてリガンド類似化合物や拮抗薬の選定が適正でなかった可能性や、血中濃度測定タイミングが最適でなかった可能性がある。

その中で、Leptinは食欲を制御するホルモンとして知られ、脂肪細胞から分泌され視床下部に受容体に結合して作用を発揮する。産生部位としては骨格筋ではなく、筋組織内に集積した脂肪細胞である可能性が否定できない一方、leptin受容体Ob-Rbの発現が腎臓でも報告されており⁽²⁾、これらのリガンド・レセプター関係については今後の検証が必要である。

今後も、候補分子の選定と検証を続け、運動とサルコペニア肥満における腎臓病の分子基盤を明らかにしていく。

要 約

肥満・糖尿病に伴う腎臓病患者数が経年的に増加してきたこと、腎臓病の進展により骨格筋の量・質が低下しサルコペニア患者が増えることから、運動療法は薬物などによらない治療的手段として注目されてきた。我々は肥満サルコペニアモデルマウスと用いて、継続的な有酸素運動が腎臓における炎症促進性シグナルの関連遺伝子の発現やアルブミン尿を抑制できることを見出した。さらに、上流には骨格筋からの遠隔シグナルを想定して網羅的な検索を行った。いくつかのリガンド・レセプター候補分子を絞り込むことはできたことから、新規な候補分子についてその妥当性を動物実験（遺伝子発現、血中濃度、作動薬・拮抗薬投与など）で実証することを試みたが、これまでのところは蓋然性の高いシグナルの同定には至っていない。今後も引き続いて、腎臓病関連サルコペニアや肥満関連腎症の増加の対策としての運動の有効性を科学的に支持する手段として、分子レベルでの骨格筋と腎臓の臓器連関を検証していく。

文 献

1. Oda Y, Nishi H, Nangaku M: Role of inflammation in progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus: clinical implications. *Semin Nephrol*, in press
2. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN: Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 39:1-11, 2002.