

第 29 回 腎とフリーラジカル研究会

日程： 2017 年 11 月 18 日(土)

受付： 9 時 30 分～

開始： 10 時 00 分～

会場： 大阪医科大学 PA 会館 P101 号室
(大阪府高槻市大学町 2-7)

ご挨拶

このたび、第 29 回腎とフリーラジカル研究会を平成 29 年 11 月 16 日(土)に大阪医科大学で開催させていただくこととなりました。この歴史ある研究会をお世話させていただくにあたりご挨拶申し上げます。

本研究会は腎疾患における酸化ストレス、フリーラジカルの動態を解析、解明してまいりました。毎年、臨床、基礎分野の先生方から学生にいたるまでその垣根なく、議論を戦わせる非常にホットな研究会です。また、その発表内容には最新のデータが盛り込まれ、酸化ストレス、フリーラジカルの最新の知識、考え方が研究会に参加するだけで吸収、理解できる素晴らしい研究会です。この研究会での発表内容は 2 年分をまとめて「腎とフリーラジカル」という記録集に克明に記録され、第 12 集を数えるに至っています。当科がこの研究会をお世話させていただきますのは、12 年前の平成 16 年の第 16 回研究会を玉井教授がお世話させていただいて以来であり、ほぼ干支が一回りするほどの年月が流れています。

今回の研究会では、特別講演を京都大学大学院医学研究科腎臓内科学教授の柳田素子先生にお願いいたしました。柳田先生は、我が国の腎臓病学をけん引するリーダーの一人であり、非常に難しい研究内容を非常にわかりやすくご講演いただける先生で、本研究会の特別講演にはこれ以上の先生はいらっしゃらないと思います。

会場となる大阪医科大学は京都と大阪のほぼ中間の高槻市にあり、京都駅から、新大阪駅から JR の新快速で一駅 15 分で高槻駅に到着します。また、空路でも伊丹空港からも大阪モノレール、阪急電鉄を乗り継ぎ約 30 分で阪急高槻市駅に到着します。両駅より本学までは徒歩で 5 分程度であり、非常に交通至便な場所にあります。

研究会が開催されます 11 月は秋も深まり、散策いただくには絶好の時期と思います。研究会に参加されました翌日は日曜日でもあり、大阪で秋の味覚を食い倒れていただくもよし、紅葉を散策しながら京都で着倒れていただくもよし、多くの先生方の参加を心よりお待ち申し上げます。

平成 29 年 11 月吉日

大阪医科大学小児科

芦田 明

参加者の皆様へ

1. 参加登録

初日は会場受付で参加登録の上、所定のネームカードをつけてご入場下さい。
ご登録の際、参加費(懇親会費含む)をお支払い下さい。

2. 会費

参加費:5,000 円

3. 発表

一般演題発表は1 演題につき口演 10 分、質疑応答 5 分です。

USB ストレージでの Power Point データ持ち込み、およびノートパソコン持ち込みによる発表が可能です。USB ストレージでのデータ持ち込みの場合は、ウイルスが感染していない事を必ず確認の上お持ち込みください。

会場には Windows パソコンが設置されています。

ノートパソコンをお持ち込みの場合で変換アダプターが必要な場合には各自でご用意ください。AC アダプターも必ずご用意ください。

4. 会場

大阪医科大学 PA 会館 101 号室(本部キャンパス内 PA 会館 1 階)

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

072-683-1221 (代表)

5. 実行委員会

開催日時: 11 月 18 日 13 時 15 分~13 時 45 分

場所: 大阪医科大学本部キャンパス 総合研究棟 1 階 第 8 会議室

6. 担当事務局

第 29 回腎とフリーラジカル研究会 担当事務局

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

大阪医科大学 小児科 担当: 松村 英樹, 中倉 兵庫

E-mail: jinfr2017@osaka-med.ac.jp Tel.: 072-863-1221 (代)

7. 交通アクセス

高槻までの交通手段

東海道・山陽新幹線をご利用の場合

➤ 「新大阪」駅下車、JR 東海道線に乗り換え、新快速または快速(京都方面)で「高槻」駅下車(所要時間 15 分)

➤ 「京都」駅下車、JR 東海道線に乗り換え、新快速(大阪方面)で「高槻」駅下車(所要時間 15 分)

大阪国際空港(伊丹空港)をご利用の場合

大阪モノレール「大阪空港」駅から乗車し「南茨木」駅下車。阪急京都線「南茨木」駅に乗り換え、急行または準急(河原町方面)で「高槻市」駅下車(所要時間 40 分)

関西国際空港をご利用の場合

➤ JR「関西空港」駅から特急はるかで「新大阪」駅下車、あるいは関空快速で「大阪」駅下車。JR 東海道線(京都線)に乗り換え、新快速あるいは快速(京都方面)で「高槻」駅下車(所用時間:約 1 時間 15 分~1 時間 40 分)

➤ エアポートリムジンバス(阪急茨木東口経由 JR 茨木東口行き)で「阪急茨木東口」下車。阪急京都線「茨木市」駅に乗り換え、急行または準急(河原町方面)で「高槻市」駅下車(所用時間:約 1 時間 30 分)



高槻到着後の道順

JR 東海道線「高槻」駅下より徒歩約 8 分

ホーム中央付近のエスカレーター・エレベーターで 2 階に上がって中央口へ向かってください(西口は不可)。中央口改札を出たら右側の南口へ進み、屋根付きの歩道橋をグリーンプラザ 1 と松坂屋方向に進み、エスカレーターで地上に下ります。左に郵便局、右に松坂屋を見ながら進むとすぐに高槻センター街へ。高槻センター街を左に進むと正面に阪急高槻市駅があらわれます。阪急電車の高架を右に見ながら直進すると、左に病院正面玄関前のロータリーがあらわれます。

線路沿いの道路を進んで、大学北門からキャンパスに入ることができます。

阪急京都線「高槻市」駅より徒歩約 3 分

エスカレーター、エレベーターで 2 階改札口へ。改札口左後方にある 1 番出口へと続く通路を(京都方面に向かって)進み、突き当たりにあるエスカレーターを降り、左に出ると、すぐ目の前に病院正面玄関前のロータリーがあらわれます。



大阪医大到着後の道順

病院正門を入り、病院正面と右手の新しく高い7号館の間を抜けて、まっすぐ進んで下さい。

いくつかの建物の先の右手にある外階段のある白い建物の手前を右折して、建物の間を進んだ先に PA 会館があります。



プログラム

2017年11月18日(土) 10:00~16:00

開会挨拶

10:00

大阪医科大学 小児科 芦田 明

一般演題 I

(発表 10分・質疑 5分)

10:00 ~ 11:00

座長: あさおクリニック 大和田 滋
かなな病院 山田 晴生

- I-1 慢性腎不全患者の血清メチルラジカル(CH₃•)消去活性;還元型 CoQ10 の効果(予備検討)
あさおクリニック 大和田 滋
- I-2 ビタミンEコーティングダイアライザーによる抗酸化作用
昭和大学大学院薬学研究科 社会健康薬学系医薬品評価薬学 山寺 志保
- I-3 血液透析における微細炎症がエリスロポエチン抵抗性に及ぼす影響
かなな病院 山田 晴生
- I-4 シスプラチン腎症に及ぼす微生物発酵γ-リノレン酸含有食品の影響
大阪府立大学研究推進機構生物資源開発センター 山田 恵子

特別講演

11:00 ~ 12:00

座長:大阪医科大学 小児科 芦田 明

老化と代謝からみた「治る」と「治らない」の境界線

京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学 柳田 素子

休憩

12:00 ~ 12:15

ランチョンセミナー

12:15 ~ 13:15

座長: 東京女子医科大学 腎臓小児科 服部 元史

透析療法におけるラジカル発生因子とその制御

大分大学医学部附属病院 血液浄化センター 友 雅司
共催: ニプロ株式会社

実行委員会 / Coffee break

13:15 ~ 13:45

教育講演

13:45 ~ 14:15

座長：筑波技術大学 東西医学統合医療センター 青柳 一正

新生児慢性肺疾患と ROS との関係

大阪医科大学 新生児科 荻原 亨

一般演題 II

(発表 10 分・質疑 5 分)

14:15 ~ 15:00

座長：良秀会藤井病院 腎臓内科 宗 正敏
香川大学 医学部 薬理学 西山 成

II-1 慢性腎不全患者の血管内皮機能および HDL 機能に対するビタミン E の臨床効果

良秀会藤井病院 腎臓内科 宗 正敏

II-2 糖尿病モデルマウスにおける非ステロイド性選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカーの抗酸化作用

香川大学 医学部 薬理学 西山 成

II-3 DPP-4 阻害剤 Linagliptin は血糖非依存性の抗酸化作用によりアルブミン尿を減少させる

川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学 内田 篤志

休憩

15:00 ~ 15:10

一般演題 III

(発表 10 分・質疑 5 分)

15:10 ~ 15:55

座長：筑波技術大学 保健科学部附属 東西医学統合医療センター 平山 暁
関西医科大学 小児科 木全 貴久

III-1 腎臓リハビリテーションが酸化ストレスへ及ぼす影響の中長期的検討

筑波技術大学 保健科学部附属 東西医学統合医療センター 平山 暁

III-2 不飽和脂肪酸の蛋白尿抑制効果

順天堂大学 腎臓内科 鈴木 仁

III-3 腎性低尿酸血症における運動後急性腎障害の病因に関する検討

関西医科大学 小児科 山内 壮作

次期会長挨拶

15:55 ~ 16:00

香川大学 医学部 薬理学 西山 成

閉会挨拶

16:00

大阪医科大学 小児科 芦田 明

老化と代謝からみた「治る」と「治らない」の境界線

京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学
柳田素子

腎臓の機能が短期間に急激に低下する状態を Acute kidney injury(AKI)という。腎臓は AKI から元通りに回復することもあれば、そのまま回復せず、末期腎不全や慢性腎臓病に陥ることもある。

「治る」と「治らない」の境界線はどこにあるのだろうか。

我々は以前、系譜追跡の手法を用いて、健康な腎臓における線維芽細胞が腎臓病の過程で細胞外マトリックスを産生する myofibroblast へと形質転換し、その過程で赤血球産生に必須のホルモンであるエリスロポエチン産生能が低下することが腎線維化と腎性貧血の原因であることを見いだした(J Clin Invest 2011)。

この形質転換の誘因には諸説あったが、我々は腎臓の機能単位ネフロンの一部である近位尿細管の障害が線維芽細胞の形質転換をきたすこと、近位尿細管障害が強い場合や繰り返す場合には、糸球体硬化や遠位尿細管障害といった広範なネフロン障害を誘導することを見いだした(J Am Soc Nephrol 2016)。本モデルは、近位尿細管障害を主徴とする急性腎障害が広範なネフロン障害と線維化を特徴とする慢性腎臓病に移行する現象(AKI to CKD continuum)を反映するモデルとしても有用である。

一方で加齢とともに臓器の可塑性は失われる。腎臓においても例外ではなく、高齢者は若年者と比較して腎障害に罹患しやすく、しかも回復しにくい。我々は、高齢マウスの腎障害後には「三次リンパ組織」が腎臓内に多数形成し、炎症が遷延するために腎修復が遅延すること、三次リンパ組織形成を抑制すると腎修復が促進し、予後が改善すること、ヒト高齢者の腎臓の3割近くに三次リンパ組織を認めることを見いだした(JCI Insight 2016)。その後、我々は三次リンパ組織のステージング法を確立し、ヒト腎障害において、三次リンパ組織形成のステージが腎障害と相関することを見出している。

さらに近年は、代謝イメージングからみた「治る」と「治らない」の境界線についても解析を進めており、本会で報告したい。

新生児慢性肺疾患と ROS との関係

大阪医科大学新生児科
荻原 享

新生児医療のめざましい進歩によって、現在では、たとえば在胎 23 週、出生体重 400g であってもかなりの確率で生存可能であるが、彼らの肺は極めて未熟で、長期に亘る高濃度酸素や、人工呼吸器による陽圧に暴露されると、基本構造の破壊と正常発達の阻害という二重のダメージにより、最終的に、肺胞発育の停止や間質の線維化を来たしてしまう。これが新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease of the Newborn, 以下 CLD) である。早産児特有の疾患であり、本来自然界には存在しえない”人造病”でもある。胎児の肺は、少なくとも在胎 34 週ごろまでは、羊水中の低酸素環境が至適発育環境であるはずで、それ以前にいきなり胎外の高濃度酸素にさらされれば、何らかの傷害を受けても何の不思議もない。

演者は、90 年代から、CLD と ROS との関係について、主に酸化ストレスマーカーを用いた臨床研究に従事してきた。その過程で、たとえば、尿酸の酸化物である allantoin や脂質過酸化の指標としての aldehyde 類、あるいは、タンパク酸化の指標としての dityrosine の上昇を見出した。また、輸血は CLD 発症の増悪因子として知られているが、その機序として、早産児に限って、ラジカル反応を惹起する可能性がある non-transferrin bound iron (NTBI) が上昇することも報告してきた。今回の講演では、CLD を一つのモデルとして、疾患と ROS の関りについてお話ししたいと思います。

なお、演者は新生児科医であり、「腎とフリーラジカル」という場には全くそぐわない講演になりますが、その点、ご容赦を願います。

慢性腎不全患者の血清メチルラジカル(CH₃·)消去活性;還元型 CoQ10 の効果(予備検討)

あさおクリニック おおわだ しげる
大和田 滋 吉澤 亮 前波 輝彦
筑波技術大学内科 平山 暁

【緒言】これまで CKD5D 患者血清中の 6 種類の活性酸素・フリーラジカル消去活性を ESR スピントラップ法で測定し、健常人に比べ不均衡があることを報告してきた。生体内エネルギー代謝に関わる因子として CoQ10 が ATP 産生に必須の物質であり腎不全患者ではその不足が指摘されている。そこで還元型 CoQ10 が血清酸化ストレス、特に CH₃·消去活性にいかなる効果を及ぼすかについて検討した。

【方法】1) 健常成人 5 名と CKD5D 患者 12 名の血清 CH₃·消去活性を測定した。2) CKD5D 患者 6 名に還元型 CoQ10 200mg/日を 2 年間経口摂取して頂き前後で CH₃·消去活性と CoQ10 の還元比率を測定した。3) CH₃·消去活性の測定;終濃度 100mM 過酸化水素、50mM DMSO、10mM CYPMPPO (スピントラップ剤)と血清混合液に 5 秒間の紫外線照射を行い産生した CH₃·ラジカル・アダクトの減衰を経時的に計測し、得られた減衰曲線から減衰速度定数を算出した。ESR 計測は SW 1x7.5mT, Microwave Power 6mW, Center Field 336.0mT, Mod.Width 0.1mT, TC 0.1sec の条件下で Winrad 計測システムを用い行った。4) 還元型 CoQ10 (食品)は(株)カネカより提供され文書により試験計画の同意を得た。また、CoQ10 の血清濃度測定はカネカ研究所で HPLC を用い測定した。

【結果】1) 健常人と CKD5D 患者の減衰速度定数はそれぞれ、 $8.34 \pm 0.11 \times 10^{-3}$ と $7.21 \pm 0.34 \times 10^{-3}$ と CKD5D 患者で有意な低値を示した ($p < 0.01$)。2) 還元型 CoQ10 摂取前後ではそれぞれ $7.21 \pm 0.46 \times 10^{-3}$ と $7.63 \pm 0.34 \times 10^{-3}$ で有意差は得られなかったが、全患者と比較するとやや上昇傾向が認められた。3) 血清 CoQ10 の還元比率は、健常人 $98.0 \pm 2.0\%$ 、還元型 CoQ10 摂取前後で、それぞれ $87.2 \pm 2.5\%$ 、 $90.4 \pm 1.4\%$ と有意な改善を示した ($p < 0.04$)。4) 摂取前後の CoQ10 と減衰速度定数の上昇率には相関関係が認められた ($r^2=0.754$)。

【考案】還元型 CoQ10 には血清 OH ラジカル消去活性を改善する効果があることを 2016 年度の腎臓学会総会で報告したが、CKD5D 患者では CH₃·消去活性は健常人と比べ有意な低値を示し、還元型 CoQ10 非摂取群と比べ摂取群では改善傾向が認められた。今回の解析結果では対象人数が少ないため確定的な報告はできないが現在症例数を増やし検討中である。生体内でメチルラジカルが実際に産生されているかは現時点では不明であるが、生体分子のメチル化修飾は多岐にわたり生命現象と深くかかわっている。例えば、腎不全患者血清中に認められる非対称性ジメチルアルギニン(ADMA)は eNOS 阻害作用があることが知られ高血圧や動脈硬化との関連が指摘されている。しかし、CH₃·消去活性と ADMA の関連性に関しては解明されていないので、今後の課題である。

ビタミン E コーティングダイアライザーによる抗酸化作用

やまでら しほ
 山寺 志保¹⁾ 中村 裕也²⁾³⁾, 稲垣 昌博⁴⁾ 辻 まゆみ²⁾ 木内 祐二²⁾ 大澤 勲³⁾ 後藤 博道³⁾
 後藤 善和³⁾ 伊藤 正吾⁵⁾

¹⁾ 昭和大学大学院薬学研究科 社会健康薬学系医薬品評価薬学

²⁾ 昭和大学 医学部薬理学講座 医科薬理学部門

³⁾ 埼玉草加病院

⁴⁾ 昭和大学 富士吉田教育部化学

⁵⁾ センター北伊藤内科

【背景・目的】我々は以前、透析患者でビタミン E コーティングダイアライザーによる抗酸化作用を報告した (Nephron Clin Pract. 2005; 99: c107-c114)。ビタミン E コーティングダイアライザーによる抗酸化作用の検討では、ミニモジュールを用いた *in vitro* での研究が多いが、その効果は実臨床より過大に評価される可能性が指摘される。そのため *in vitro* モデルでの検討では、ミニモジュールではない実臨床で用いられるダイアライザーを使用し、また細胞数や透析条件も実際の透析治療に即したモデルでの評価が必要と考えられる。今回、炎症・動脈硬化病態の中心であるヒト単球系 U937 細胞を用いて、実臨床に近い *in vitro* モデルを構築し、ビタミン E コーティングダイアライザーによる抗酸化作用を再確認する。

【方法】透析回路をダイアライザーとコンソールに接続後、装置を RPMI 1640 培養液 250mL で満たした。ダイアライザーは、合成高分子ダイアライザーは APS-11SA (膜面積 1.1 m²) を、ビタミン E コーティングダイアライザーは VPS-11HA (膜面積 1.1 m²) を使用した。次に装置をヒト単球系 U937 細胞数と RPMI 1640 培養液 250mL 入りのマグナス管に接続し、細胞数濃度は $3 \times 10^5/\text{mL}$ とした。装置内へ 1L/hr の酸素を投与し、液温は 37°C に維持した。液流量は 200mL/min とし、ダイアライザーを細胞が通過した推定回数が 1, 2, 5, 10, 25, 50 回目でサンプルを抽出した。測定項目は live 細胞数、細胞内 reactive oxygen species (ROS)、malondialdehyde (MDA)、Cu/Zn-SOD とした。

【結果】実験開始時の live 細胞数は $2.56 \pm 0.22 \times 10^5/\text{mL}$ 、細胞内 ROS は 68.63 ± 7.10 fluorescence intensity mL/105 cells, MDA は $1.38 \pm 0.10 \mu\text{M}/105$ cells, Cu/Zn-SOD は 0.76 ± 0.13 ng/105 cells だった。実験開始後、live 細胞数は変化しなかった。細胞内 ROS は実験前と比較して、APS-11SA では通過 1 回のみ有意に上昇し、VPS-11HA では通過 1 回目から 50 回目まで有意に低下した。VPS-11HA は APS-11SA と比較して通過 1, 5, 25 回目で有意に低下した。MDA は実験前と比較して、VPS-11HA で通過 10, 25, 50 回目に有意に低下した。VPS-11HA は APS-11SA と比較して通過 10, 25, 50 回目で有意な低下した。Cu/Zn-SOD は APS-11SA・VPS-11HA とともに実験を通して変化しなかった。

【結論】実臨床に近づけた *in vitro* モデルでも、ビタミン E コーティングダイアライザーによる抗酸化作用を再確認できた。

血液透析における微細炎症がエリスロポエチン抵抗性に及ぼす影響

やまだ はるとか 山田 晴生	かわな病院
伊藤 恭彦	愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科
今井 裕一	多治見市民病院
足立 哲夫	岐阜薬科大学 臨床薬剤学

【はじめに】血液透析を始めとする Chronic Kidney Disease (CKD)の状態では低栄養、血管の粥状硬化などの病態に微細な炎症が関与していることが示唆されている。Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA)製剤は腎性貧血の治療薬剤として不可欠な薬剤である。しかし、個々の症例での投与量にばらつきが多く、事前にそれを予測することも困難である。ESA 製剤投与に伴う造血系の反応に腎不全に伴う多様な因子が関与していると思われるが、炎症はその重要な因子であると推定される。

【目的】本研究では、腎不全における微細な炎症が、ESA 製剤投与量に及ぼす影響を ESA 製剤投与に伴う貧血改善抵抗性 Erythropoiesis-stimulating agents Resistance Index (ERI)を指標として検討した。

【対象・方法】過去6ヵ月以上、合併症も少なく、安定して維持血液透析を受けている患者を対象とした。一般的な臨床検査値、CRP、血清アミロイド A (SAA)を測定し、Serum amyloid A 蛋白(SAA)は総 SAA と LDL 結合分画を測定した。LDL 結合 SAA (LDL-SAA)により、対象を高値群(H群)、中間群(M群)、低値群(L群)に分けて検討した。

【結果】Alb、Hb 濃度、CRP など一般的な臨床検査値は高値群(H群)、中間群(M群)、低値群(L群)の3群に有意な変化を認めなかった。週間 ESA 投与量、血清 SAA 濃度は高値群(H群)では中間群(M群)、低値群(L群)に比べ上昇傾向を示した。ERI はL群、M群、H群の順に LDL-SAA の比率の上昇とともに ESA 抵抗性が有意な増加を示した。

【考察】炎症は鉄の利用障害、サイトカインの誘導を介して腎性貧血の増悪因子として作用する。血管内でのフリーラジカルを介した微細な炎症の指標として LDL-SAA の ESA 抵抗性に及ぼす影響を検討した。その結果、一般的な臨床検査では明らかな変化を認めない状態で、CKD に伴う血管障害に関連した LDL-SAA の悪化が ESA 抵抗性をもたらす結果が得られた。このことは CKD に伴う慢性炎症が ESA 抵抗性の増大に寄与しているものと想像される。

【結論】LDL-SAA を指標とした微細な炎症の増加が、ESA 抵抗性を亢進させている可能性がある。

シスプラチン腎症に及ぼす微生物発酵 γ -リノレン酸含有食品の影響山田 恵子¹⁾²⁾ 大桑(林) 浩孝¹⁾ 川岸 史和¹⁾²⁾ 藤川 厚子²⁾ 中野 長久¹⁾ 乾 博³⁾

1) 大阪府立大学研究推進機構生物資源開発センター

2) コーワテクノサーチ

3) 大阪府立大学地域保健学域栄養療法学専攻

【背景】リノール酸から δ^6 -desaturase によって生成される γ -リノレン酸 (C18:3 n-6) は、リン脂質構成脂肪酸としてプロスタグランジンに代謝されると同時に細胞膜流動性やペルオキシゾーム及びミトコンドリアにおける脂肪酸の β 酸化などに関与する n-6 系多価不飽和脂肪酸である。腎不全患者や透析患者においては脂質代謝異常が病態の進行に関与している可能性が報告されている。特に、近位尿細管細胞では脂肪酸の β 酸化障害によるエネルギー病態や酸化ストレスが異所性脂質症、アポトーシス、及び線維化の進展などに関与していることが示唆されている。これまでの解析により、 γ -リノレン酸含有食品 (イッチノン[®]) が透析患者のそう痒症に有効であることが判明している(腎と透析 36:623,1994)が、その改善作用機構は不明である。透析患者にイッチノン[®]を3ヶ月間服用させたところ、そう痒症に対して有効だった群では血漿リン脂質中の γ -リノレン酸濃度が有意に上昇していた(日本透析医学会 30:835,1997)。イッチノン[®]を投与すると赤血球膜リン脂質中の γ -リノレン酸の濃度が上昇すると同時に血液の流動性が改善された。これらの所見から γ -リノレン酸が細胞膜の脂肪酸組成を変化させて膜流動性や血液循環を改善し、腎機能障害に付随する症状を軽減する可能性が示唆された (Nephron 86:122, 2000)。

【目的】これまでに、 β 酸化を促進するカルニチンや抗酸化薬エダラボンがシスプラチン腎症を有効に改善することから、腎機能障害では遊離脂肪酸によるミトコンドリアの酸化ストレスやアポトーシスの制御が重要であることを報告してきた。本研究では、シスプラチン腎症モデルマウスにおける γ -リノレン酸含有食品イッチノン[®]の腎機能に及ぼす影響に関して報告する。

【方法】C57BL/6 マウスにシスプラチンを腹腔内投与 (5~30 mg/kg) して腎不全病態を誘起した。シスプラチン投与前よりイッチノン[®] (γ -リノレン酸 40 mg 相当/日) を混餌あるいはゾンデにて胃内投与した。シスプラチン投与後に体重、体温、摂餌量、摂水量、血液及び尿の病態生理化学的所見を解析すると同時に病理組織学的解析を行った。

【結果】解析の結果、シスプラチン腎症マウスにおいて、イッチノン[®]投与群では1~2病日に見られる体重低下、体温低下、及び活動度の低下が改善されると同時に BUN の上昇も抑制されることが判明した。シスプラチン腎症では尿中の NAG、 γ -GTP、アルブミン量、グルコースなどの濃度が上昇し、これらが BUN よりも鋭敏な病態マーカーとなることが判明したので、現在、これらを指標としてイッチノン[®]の病態改善作用を解析中である。本研究では、これらの所見を基に腎機能障害患者におけるイッチノン[®]の病態改善の可能性を考察する。

慢性腎不全患者の血管内皮機能および HDL 機能に対するビタミン E の臨床効果

宗正敏¹⁾ 射手矢巖¹⁾ 藤井良幸¹⁾ 池脇克則²⁾ 池田彩子³⁾

¹⁾ 良秀会藤井病院 腎臓内科

²⁾ 防衛医科大学校 内科学講座 神経・抗加齢・血管内科

³⁾ 名古屋学芸大学 管理栄養学部

【目的】

慢性腎不全患者の血管内皮機能と HDL 機能に対するビタミン E の臨床効果と糖尿病合併及びハプトグロビン遺伝子多型の影響を検討する。

【対象】

文書による同意が得られた維持透析安定期にある糖尿病性腎不全患者 20 例(男性 14 名、女性 6 名、平均年齢 63.9±2.3 歳、平均透析歴 4.5±0.7 年)、非糖尿病性腎不全患者 20 例(男性 14 名、女性 6 名、平均年齢 63.3±2.7 歳、平均透析歴 5.0±0.8 年)を対象とした。

【方法】

週始めの血液透析前空腹時に採血、血流依存血管拡張能(FMD)を測定した。主要評価項目として FMD および HDL のマクロフェージからのコレステロール引き抜き能(Ch 引き抜き能)を測定した。副次評価項目として HDL の抗酸化能、血清クレアチニン、ヘモグロビン、血清ビタミン E、血清過酸化脂質(MDA)を測定した。前評価終了後、ユベラ錠 50mg を各回 2 錠ずつ、1 日 3 回食後に 12 週間経口投与し、各評価項目を測定した。更に 10 週間の休薬後同様の測定を行った。

【結果】

糖尿病性腎不全群では非糖尿病性腎不全群と比べて血清 α -トコフェロール濃度および HDL の抗酸化能が有意に低値であった。

ビタミン E 投与により FMD および Ch 引き抜き能は有意に改善した。

ビタミン E 投与による FMD 改善効果は Hp2-2 遺伝子型群で大きかった。

【結論】

ビタミン E は慢性腎不全患者の血管内皮機能と HDL 機能を改善するが、糖尿病合併及びハプトグロビン遺伝子多型の影響を考慮する必要がある。

糖尿病モデルマウスにおける非ステロイド性選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカーの抗酸化作用

にしやま あきら
西山 成 中野 大介 人見 浩史 Li Lei
香川大学 医学部 薬理学

ステロイド骨格を持つミネラルコルチコイド受容体ブロッカー (MRB)であるスピロラクトンやエプレレノンの蛋白尿減少作用は、臨床的に数多く報告されている。本研究では、2 型糖尿病 KKAy マウスにおける、非ステロイド性の新規選択的 MRB であるエサキセレノンの降圧・腎保護作用について検討を行った。

雄性 11 週齢 KKAy マウスを通常食塩食 (0.3% NaCl, n=5)、あるいは高食塩食(4% NaCl, n=8)、高食塩食 + エサキセレノン(1 mg/kg/day, p.o., n=8)および高食塩食 + スピロラクトン (20 mg/kg/day, p.o., n=7)の 4 群に分け、8 週間維持した。腎組織の酸化ストレスは、dihydroethidium 染色にて評価した。

通常食塩食で維持したマウスと比較して、高食塩食を負荷した KKAy マウスは、よりシビアな高血圧、アルブミン尿、糸球体硬化(糸球体内PAS陽性部位)、腎間質線維化(Asan陽性部位)、腎組織の酸化ストレス亢進を示した。エサキセレノンとスピロラクトンは高食塩負荷 KKAy マウスに対し同程度の降圧効果を示したが、このときエサキセレノンはスピロラクトンと比較して、有意に強い腎障害抑制作用および抗酸化効果を示した。

以上の結果より、食塩過剰摂取による高血圧合併糖尿病患者に対し、エサキセレノンは降圧とともに強い腎保護作用を示す可能性が示唆された。

DPP-4 阻害剤 Linagliptin は血糖非依存性の抗酸化作用によりアルブミン尿を減少させる

うちだ あつし 内田 篤志 佐藤 稔 十川 裕史 城所 研吾 長洲 一 佐々木 環 柏原 直樹
川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

【背景】

糖尿病では、高血糖のみならずアルブミン尿も腎症進展要因となる。我々は糖尿病におけるアルブミン尿出現には、糖尿病におけるアルブミン尿出現機序として、糖尿病初期から見られる自動調節能破綻による糸球体内高血圧に加え、糸球体内皮における NADPHoxidase 活性の亢進や ROS/NO の不均衡、eNOS アンカップリングなどを機序とした内皮 glycocalyx の障害が強く関与することを報告してきた。近年、DPP-4 阻害剤は血糖降下作用以外に抗酸化作用を有する事が報告されている。今回、DPP-4 阻害剤 Linagliptin を用い、抗酸化作用により糖尿病早期のアルブミン尿を抑制できるかを検討した。

【方法】

6 週齢 C57BL/6 マウス (WT)、Akita 糖尿病モデルマウスのそれぞれに Linagliptin (5mg/kg/日)を 8 週間連日経口投与し、Linagliptin 投与による効果を比較検討した。また、糸球体内皮細胞 (GEC) に高血糖刺激を行い、GLP-1 投与による効果を検討した。

【結果】

WT に比べ、血糖値、HbA1c は Akita 群で著明に上昇していたが、Linagliptin 投与による減少効果は認めなかった。Akita 群で出現していたアルブミン尿は Linagliptin 投与により有意に減少した。Akita 群で認めた糸球体サイズの増大、メサングウム領域の拡大、および酸化ストレスの上昇も Linagliptin 投与により改善した。糸球体内皮細胞障害、糸球体透過性亢進も Linagliptin 投与により改善した。GTPCH1 の発現は Akita 群で減少し、linagliptin 投与にて改善した。培養細胞実験では、高血糖刺激により GEC の GTPCH1 発現は低下し、GLP-1 刺激により改善した。ROS の産生は高血糖刺激により増加し、GLP-1 投与にて改善した。

【結論】

DPP-4 阻害剤はその抗酸化作用により、血糖非依存性の内皮細胞保護効果、尿蛋白減少効果を発揮した。糖尿病において Linagliptin をより早期から投与することによって腎症の発症・進展を抑制できる可能性が示唆された。

腎臓リハビリテーションが酸化ストレスへ及ぼす影響の中長期的検討

平山 暁¹⁾ 三浦 美佐¹⁾ 大和田 滋²⁾ 安田 豪³⁾
 平山 陽⁴⁾ 植田 敦志⁵⁾ 松井 裕史³⁾ 青柳 一正¹⁾

1) 筑波技術大学保健科学部附属東西医学統合医療センター

2) あさおクリニック

3) 筑波大学医学医療系

4) 晴山会 平山病院

5) 筑波大学附属病院 日立社会連携教育研究センター

慢性腎臓病患者に対する腎臓リハビリテーションは、運動機能のみならず全身性に病態を改善させることが見出され、広がりを見せている。しかし一方で心血管病変の合併や心機能低下例の多い維持透析患者などでは、依然心血管イベント発生の危険性も払拭できない。われわれは2015年の本会などで3ヶ月間の腎臓リハビリテーションにより酸化ストレスが変動することを報告してきた。本研究では、中長期的な腎臓リハビリテーションの全身性及び酸化ストレス変動に及ぼす影響を検討した。

複数施設の安定期維持血液透析(HD)患者39名(運動介入群22名,非運動介入群17名)を対象とした。運動介入群は6-9ヶ月間下肢エルゴメーターによる運動を透析中に週2回, Borg scale 11-13(楽である～ややきつい)の強度で1回当たり15-60分施行した。両群において介入前後における各種臨床指標,筋力,運動耐用量とともに血清ラジカル消去活性変化をMULTIS法にて評価した。

運動介入中に透析中止を必要とする有害事象はなかった。運動介入群は短期検討と同様に運動耐容能,非透析日を含む活動性,筋力の改善と透析前収縮期血圧の低下を認めた。ラジカル消去活性は,運動療法開始後3ヶ月でアルキルペルオキシラジカル(ROO₂.)に対し,そごの9ヶ月でヒドロキシラジカル(.OH)に対する消去活性が各々増加した。一方スーパーオキシド(O₂.)消去活性は3ヶ月でアルコキシラジカル(RO.)消去活性は9ヶ月で各々低下した。炎症性サイトカインではTNF-αの増大が見られた。

これらの結果は腎臓リハビリテーションによる運動介入がHD患者では改善,増悪両者に複雑に作用することを示している。HD患者では元々健常者に比べO₂.-消去活性は増大しており,運動介入により健常者に近づいた可能性がある。

不飽和脂肪酸の蛋白尿抑制効果

鈴木 仁^{すずき ひし} 合田 朋仁 富野 康日己 鈴木 祐介
順天堂大学 腎臓内科

【背景】疫学研究より Eicosapentaenoic acid (EPA)をはじめとする n-3 系不飽和脂肪酸の心血管系疾患リスク低減効果が示されているが、近年の研究により、脳卒中、閉塞性動脈硬化症等への有用性が期待される。今回我々は、慢性腎病(CKD)患者における EPA のアルブミン尿抑制効果について検証した。

【方法】脂質異常症を合併した CKD 患者 75 例を対象とし、イコサペント酸エチル(EPA-E, 1.8g/日)を 12 ヶ月間投与した。投与前、投与 6 ヶ月後および 12 ヶ月後にアルブミン尿(UACR, mg/gCr)、血中 EPA/AA (アラキドン酸比、酸化 LDL、高感度 CRP、ADMA、尿中 8-OHdG を測定した。試験期間中に RAS 阻害薬、EPA-E 以外の脂質異常症治療薬の投与変更は行わなかった症例(71 例)を評価対象とした。さらに、EPA と Docosahexaenoic acid (DHA)を含む ω3 脂肪酸エチル(EPA/DHA, 2g/日)とのクロスオーバー比較試験を行った。

【結果】血中 EPA/AA 比は、CKD ステージの進行に伴い低下傾向がみられた($P<0.05$)。EPA-E 投与により、UACR は平均 15.5%の減少を認めた($P<0.01$)。UACR 減少の程度は、脂質異常の改善とは関連せず EPA/AA 比の増加率と関連が認められた($P<0.05$)。また、酸化 LDL、尿中 8-OHdG、高感度 CRP の有意な低下が認められた($P<0.05$)。さらに EPA-E 投与は、EPA/DHA と比較し UACR の改善効果が高い傾向にあった。

【考察】EPA-E 投与により酸化 LDL、尿中 8-OHdG および高感度 CRP の有意な低下がみられたことから、EPA の抗酸化ストレス作用と抗炎症作用による血管内皮機能の改善による腎保護効果が期待できると考えられた。EPA-E は EPA/DHA と比較し UACR 改善効果が高い傾向を示し、腎保護効果は EPA の濃度(EPA/AA 比の増加)に依存することが示唆された。

腎性低尿酸血症における運動後急性腎障害の病因に関する検討

やまうち そうさく
山内 壮作 木全 貴久 駿田 竹紫 木野 仁郎 辻 章志 金子 一成
関西医科大学 小児科学講座

【はじめに】

腎性低尿酸血症(本症)は運動後の急性腎障害(AKI)を約 10%に合併する。その機序として、運動によって発生した活性酸素を、低尿酸血症に起因する抗酸化力低下のために処理しきれず、その結果、酸化ストレスが生じ虚血性腎症に到るものと推測されている。今回、本症に伴う AKI を発症した小児例において、フリーラジカル解析装置を用いて活性酸素種と抗酸化力を経時的に測定し若干の知見を得たので報告する。

【症例】

14 歳・男子。テニスの練習後から腹痛が出現し、第 5 病日に紹介医を受診、血液検査で AKI(血清 Cr 10.5mg/dl、BUN 76.8mg/dl、UA 7.9mg/dl)を認め紹介となった。FEUA が 59.4% (正常<10%)と高値であること、以前の採血時の血清 UA 値が 0.8mg/dl と異常低値であったことから、本症に伴う運動後 AKI と診断した。第 8 病日の DMSA 腎シンチグラフィ(腎シンチ)で摂取率低下(右 7.7%、左 9.8%: 正常>20%)を認め、腎の血流低下が示された。第 6 病日に測定した活性酸素種と抗酸化力の結果からは酸化ストレス亢進状態が示唆された。AKI が改善した第 14 病日に退院となった。退院 3 か月後に再検した活性酸素種と抗酸化力の結果では酸化ストレスは低下していた。また腎シンチでも摂取率の改善を認めた(右:17.4%、左:18.0%)。

【考察および結語】

AKI の時期と回復期に測定した活性酸素種と抗酸化力の相対関係の結果から、本症では、抗酸化物質である尿酸の欠乏のため、運動時の活性酸素の増加に対応できず、活性酸素種が増加した結果、腎内動脈の血管攣縮と虚血を招き AKI をきたすものと考えられた。

謝辞

第 29 回腎とフリーラジカル研究会の開催にあたり、ご支援を賜りました企業・団体の皆様方へ誌上をお借りして深謝申し上げます。

ランチオンセミナー共催

ニプロ株式会社

広告

鳥居薬品株式会社

扶桑薬品工業株式会社

小野薬品工業株式会社

中外製薬株式会社

協和発酵キリン株式会社

バイエル薬品株式会社

旭化成ファーマ株式会社

グラクソ・スミスクライン株式会社

アレクシオンファーマ合同会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

アボットジャパン株式会社

アステラス製薬株式会社

武田薬品工業株式会社

株式会社ジェイ・エム・エス

(順不同)

寄付

テルモ株式会社

大阪医科大学仁泉会(同窓会)

大阪医科大学小児科学教室同門会