

慢性腎不全患者におけるサルコペニアの病態と対策

2015年3月22日(日) 10:00~11:00
第4会場 都市センターホテル6階606

座長 内田 信一 先生
東京医科歯科大学大学院 腎臓内科学

演者 富田 公夫 先生
東名厚木病院 慢性腎臓病研究所

サルコペニアは元来、加齢に伴う筋力の低下を指すが、近年、筋肉減少の病態や機序に対する分子レベルでの解析が進み、慢性疾患と筋肉減少の関連性が指摘され、慢性腎臓病(CKD)に伴う筋肉減少などにも用いられるようになった。本講演では、CKD患者における運動の実態や死亡率との関連性、筋肉減少の機序、運動による筋肉増強をもたらす腎機能保護作用(筋腎連関)について、これまでの研究成果と最近の知見が紹介された。

透析患者における運動の実態と死亡率との関連性

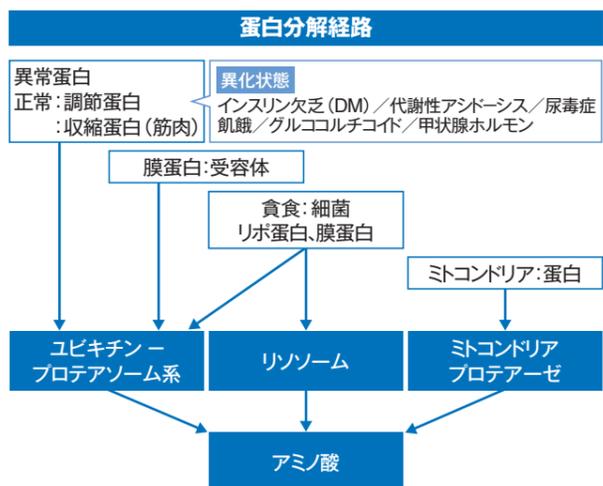
透析患者の運動量に関する国内外のアンケート調査では、「毎日運動する」と回答した患者は少なく、「ほとんどしない」との回答が多かったことから、運動不足の実態が示唆された¹⁾。透析患者における運動の効果として、体力増強については国内外で多数の報告があり²⁾、生命予後については透析患者の生活様式と生存率³⁾、透析施設での運動習慣と死亡リスク⁴⁾の関連性などが報告されている。背景因子にかかわらず日常的に運動を行っている患者では、死亡リスクが低いこともわかっている。また、透析患者の上腕筋周囲径と生存率を検討した結果、周囲径の小さい患者ほど死亡率が高いことが示された⁴⁾。これらの報告から、CKD患者における運動の有用性が示唆された。

蛋白分解促進因子としての肝臓での炎症とインスリン抵抗性

筋肉減少の機序として、まず蛋白分解経路に注目すると、リソソームやミトコンドリア、ユビキチン-プロテアソーム(U-P)系などがある。U-P系は筋肉内の異常蛋白を分解するだけでなく、正常蛋白の分解も担っており、促進因子としてインスリン欠乏、代謝性アシドーシス、尿毒症、飢餓、ホルモン異常などがあげられる(図1)⁵⁾。ここでは、筋肉を分解するU-P系の促進因子としてのインスリン抵抗性、U-P系の重要な酵素や調節因子について、最近の知見を紹介する。

インスリンは蛋白同化ホルモンであり、欠乏すると筋肉内の蛋白の異化が亢進し、筋肉合成が低下する。高血糖の成因はさまざまだが、近年注目されているのが炎症性物質によるインスリン抵抗性の増悪である。糖尿病の病態では、脂肪細胞から放出される遊離脂肪酸が、周囲のマクロファージ上に発現するTLRに作用すると、マクロファージからTNF- α やIL-6などの炎症性物質が分泌され、インスリン抵抗性が生じる。

近年の研究では、炎症性物質は肝臓からも同様に分泌



Mitch WE. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2000; 111: 258-269.

図1 蛋白分解経路

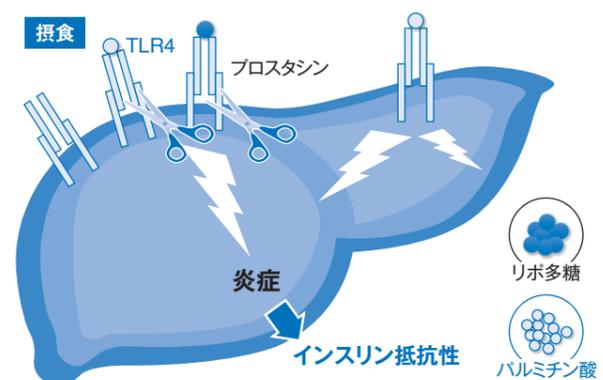


図2 肝臓における炎症とインスリン抵抗性の機序

されることがわかってきた。私たちは以前から、セリンプロテアーゼファミリーの1つであるプロスタシンの腎臓での作用を検討しており、ここでは肝臓におけるプロスタシンと炎症の関連性を検討した結果を紹介したい。

プロスタシンは、名前の由来となった前立腺をはじめとして多くの臓器に分布する蛋白分解酵素であり、当初は腎臓での作用と高血圧との関連性が研究されていた。プロスタシンは肝臓にも分布していることから、私たちは肝臓での作用と糖尿病との関連について検討を進めている。

肝臓特異的にプロスタシンを欠損させたマウス(LKOマウス)で糖負荷試験を行ったところ、コントロール群に比べてLKOマウスでは、血糖値が上昇し、炎症性サイトカインであるIL-6のmRNA発現量が亢進した⁶⁾。この結果から、肝臓のプロスタシンはインスリン抵抗性や炎症と関連することが示唆された。

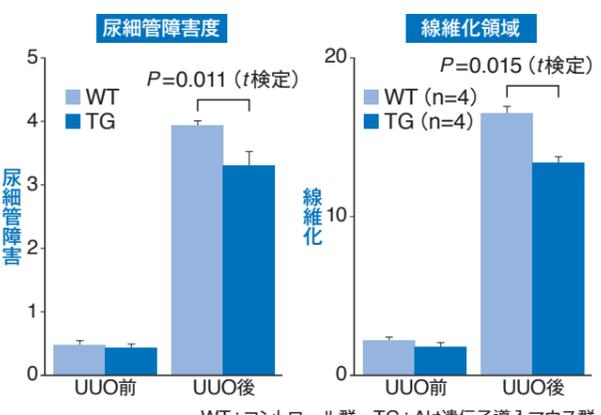
これまでの知見から、肝臓の炎症にはTLR4が関与することが知られている。TLR4は、細菌の外膜構成成分であるリポ多糖(LPS)や、高脂肪食に多く含まれる脂肪酸の一種であるパルミチン酸を認識し、炎症性物質を放出する(図2)。そこで、プロスタシンとTLR4の関連性を*in vivo*で検討した結果、プロスタシン発現量にもっとも差がつく食後におけるTLR4蛋白発現量はコントロール群に比べてLKOマウスで有意に多かった($P < 0.01$, one-way ANOVA)⁶⁾。以上の結果と、プロスタシンの蛋白切断作用を鑑みると、LKOマウスでみられる炎症は、プロスタシン欠損によってTLRが切断されず、炎症性物質が過剰発現した結果だと考えられる。

肥満とプロスタシンの関連性を検討したところ、高脂肪食負荷により肥満となったマウスでは、肝臓のプロスタシン発現は血糖値に変化がない状態でも低下し、TLR4発現の増強が確認された⁶⁾。したがって、肥満になると、血糖値にかかわらず、何らかの機序でプロスタシンが減少してTLR4発現量が増え、炎症性物質が放出されると考えられた。これらの結果から、CKD患者の筋萎縮に耐糖能障害や肥満の関与が示唆された。

筋肉減少の機序—細胞内の分解・合成調節系

蛋白分解経路の1つであるU-P系では、細胞内のユビキチン活性化酵素、結合酵素、転移酵素(ユビキチンリガーゼ)の3つの酵素が作用する。中でも、atrogin-1やMuRF-1などのユビキチンリガーゼの役割は重要であり、その調節因子として、いずれもマウスにおける検討だが、ユビキチン化の促進因子として転写因子FoxO⁷⁾、炎症性物質IL-6⁸⁾、抑制因子としてmicro RNA-486⁷⁾などが確認されている。

一方、蛋白合成(筋肉の肥大化)においては、細胞増殖因子であるIGF-1と、そのシグナルを細胞内に伝達するPI3K/Akt系が重要だとされている。これまでの検討から、IGF-1受容体欠損マウスではコントロール群に比べて、



WT: コントロール群, TG: Akt遺伝子導入マウス群
Hanatani S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2800-2811.

図3 Akt1 遺伝子導入マウスにおける筋肉増強と腎線維化(骨格筋にAkt1を強制発現させた尿管結紮モデルマウス研究)

筋肉障害から再生した筋線維が細く、筋肉の線維化が進んでいること⁹⁾、IGF-1シグナルを増強したIGF-E1a遺伝子導入マウスでは、高齢になっても筋肉量の増加や筋肉強度の増強がみられることが示された。

運動による筋肉増強をもたらす腎保護作用

最後に、運動による腎保護作用について述べたい。CKD患者では、日常的に運動を行う群で免疫細胞刺激マーカー(CD69、CD80/CD86など)が低下し、炎症性マーカー(IL-6)/炎症抑制性マーカー(IL-10)比が低下することがわかっている¹⁰⁾。つまり、運動により炎症が抑制され、腎機能が保護されると考えられる。

運動による筋肉増強自体と腎機能の関連性をみるため、骨格筋にAkt1遺伝子を導入して運動とは無関係に筋肉を増強したマウスを用い、尿管結紮(UUO)による腎間質線維化を検討した報告がある。Akt遺伝子導入マウスでは尿管の障害は軽度であり(図3)¹¹⁾、腎臓での各種の炎症性マーカーはいずれも低値であった。また、抗炎症作用を持つ内皮型NO合成酵素(eNOS)を阻害したところ、腎保護作用が消失した¹¹⁾。したがって、骨格筋の増強によって何らかの物質が筋肉から放出され、腎臓のeNOSシグナルを増強し、腎線維化を抑制したと考えられる。

以上をまとめると、筋肉の合成ではIGF-1-Akt系が、分解では炎症性サイトカイン(IL-6、TNF- α)-ユビキチンリガーゼ系が重要な役割を担っており、これらの経路の相互ネットワークを介して、筋肉量が決定されると考えられる。また、筋肉からは何らかの腎保護因子が放出されていると推測され、この因子が欠乏すると腎障害が進行する(筋腎連関、図4)。運動は炎症性サイトカインを減少させ、筋肉を増強し、腎機能を維持して生命予後の延長に寄与すると考えられる。

- 文献
- 1) Tentori F, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3050-3062.
 - 2) Johansen KL. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1845-1854.
 - 3) O'Hare AM, et al. *Am J Kid Dis* 2003; 41: 447-454.
 - 4) Noori N, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2258-2268.
 - 5) Mitch WE. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2000; 111: 258-269.
 - 6) Uchimura K, et al. *Nature Commun* 2014 Mar 11; doi: 10.1038/ncomms4428.
 - 7) Xu J, et al. *Kidney Int* 2012; 82: 401-411.
 - 8) Zhang L, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 604-612.
 - 9) Zhang L, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 419-427.
 - 10) Viana JL, et al. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2121-2130.
 - 11) Hanatani S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2800-2811.

略語

TLR	: toll 様受容体
TNF- α	: 腫瘍壊死因子
IL	: インターロイキン
Atrogin-1	: atrophy gene-1
MuRF-1	: muscle RING-finger protein-1
Fox	: forkhead box transcription factor
IGF	: インスリン様成長因子
PI3K	: phosphoinositide 3-kinase
Ub	: ユビキチン

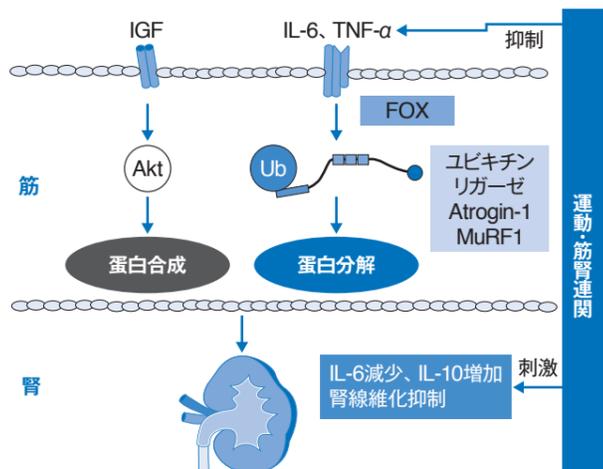


図4 運動・筋腎連関