

報告番号	甲栄 第226号
論 文 内 容 要 旨	
氏 名	桑原 三恵子
題 目	Cardiac remodeling associated with protein increase and lipid accumulation in early-stage chronic kidney disease in rats (ラット腎不全初期における心臓リモデリングには心筋タンパク質と脂質の増加が関与している)
<p>慢性腎不全 (CKD) 患者においては、その病態の進行に従って心不全、心筋梗塞及び脳卒中などの心血管疾患のリスク及び死亡率が上昇することが報告されている。腎臓の機能と心臓の機能は非常に密接な関係にあり、腎機能低下に伴って、心不全合併症例ではさらに心機能を悪化させ、増悪した心不全はさらに腎臓の機能を低下させる。CKD患者の大きな生命予後因子が心血管疾患の発症や進行であるという事実があることから、CKDではその病態の進行を遅らせるとともに心血管疾患の発症を防ぐことが重要である。心不全は心筋細胞の肥大や間質の線維化を特徴とする心臓リモデリングが病態の基盤にある。心臓は負荷がかかった場合に、その変化に対応するためにリモデリング (再構築) を行う。この心臓変化の初期段階は代償性であり負荷がなくなれば元の状態に戻るが、リモデリングの状態が長く続くと拡張期剛力や壁張力を増強させ、心筋収縮力の破綻や心機能の低下などが引き起こされることが知られている。心臓に負担をかけるストレスは腎不全初期より存在していると考えられ、心臓リモデリングの抑制はCKDに伴う心不全の治療において重要である。現在、CKDにおける心肥大の原因については明らかにされていない。</p> <p>本研究では、CKDラットモデルを用いて、心臓リモデリングにおける尿毒素物質の作用について検討した。まず、SD系雄性ラット11週齢に4/5腎切除を行った。腎切除後7週目で尿毒素物質の吸着剤であるAST-120 (経口球形吸着炭) を投与した群 (高用量群, 低用量群) 及びAST-120非投与群に分け、さらに8週間飼育した。比較対象として、sham手術を施したラットを用いた。動物を剖検後、心臓の重量や断面積、心機能及び血中パラメータを測定した。さらに、心臓の組成解析を組織学的手法並びに分光学的手法を用いて行った。それらの結果、CKDモデルラットに腎機能パラメータの有意な上昇と心臓肥大が観察されたが、心臓に明確な線維化の病理像は確認できなかった。また、これらのラットの胸部大動脈には石灰化も観察できなかった。赤外スペクトルを用いて心臓を解析した結果、肥大した心臓の心筋中央部のタンパクが増加していることが観察できた。また、タンパク由来の赤外スペクトルのピークはshamラットのピークと同じ位置であったことから、心筋梗塞の際に見られるタンパクの構造変化は起こっていないと予想された。また、赤外スペクトル解析データは、CKDラットの心臓における脂質蓄積増加を示していた。一方、AST-120投与により心臓の肥大が抑制されていたCKDモデルラットでは、心臓でのタンパクと脂質蓄積は減少していた。これらの結果より、早期CKDにおける心臓リモデリングは、心筋部のタンパクの増加と脂質蓄積に関連する可能性が考えられた。また、心機能パラメータ (心拍数×収縮期血圧) はAST-120投与による影響は見られなかったが、血清中尿毒素物質 (インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸及び馬尿酸) は明らかに上昇が抑制されていた。</p> <p>以上の結果より、CKDモデルラットにおいて、心臓リモデリングには心筋タンパク及び脂質の増加が関与している可能性を見出した。これは、早期CKDにおいて、心筋部への尿毒素物質の高い血中濃度と脂質蓄積が、血管石灰化及び心筋線維化が形成される前段階で、心臓リモデリングを引き起こす可能性を示唆するものである。</p>	

論文審査の結果の要旨	
報告番号	甲栄第 226 号 氏名 桑原 三恵子
審査委員	主査 竹谷 豊 副査 阪上 浩 副査 馬渡 一論
題目	Cardiac remodeling associated with protein increase and lipid accumulation in early-stage chronic kidney disease in rats (ラット腎不全初期における心臓リモデリングには心筋タンパク質と脂質の増加が関与している)
著者	Mieko Kuwahara, Kenji Bannai, Hiroko Segawa, Ken-ichi Miyamoto, Hideyuki Yamato
	2014年9月発行 Biochimica et Biophysica Acta – Molecular basis of disease 第1842巻第9号1433～1443ページに発表済
要旨	<p>慢性腎不全 (CKD) 患者においては、その病態の進行に伴い心不全、心筋梗塞及び脳卒中などの心血管疾患のリスク及び死亡率が上昇することが報告されている。心不全は心筋細胞の肥大や間質の線維化を特徴とする心臓リモデリングが病態の基盤にある。心臓は負荷がかかった場合に、その変化に対応するためにリモデリング (再構築) を行う。この心臓変化の初期段階は代償性であり負荷がなくなれば元の状態に戻るが、リモデリングの状態が長く続くと拡張期応力や壁張力を増強させ、心筋収縮力の破綻や心機能の低下などが引き起こされることが知られている。心臓に負担をかけるストレスは腎不全初期より存在していると考えられ、心臓リモデリングの抑制はCKDに伴う心不全の治療において重要である。しかし、CKDにおける心肥大の原因については明らかにされていない。</p> <p>本研究では、CKDモデルラットを用いて、心臓リモデリングにおける尿毒素物質の作用について検討した。まず、Sprague-Dawley系雄性ラット11週齢に4/5腎切除を行った。腎切除後7週目で尿毒素物質の吸着剤であるAST-120 (経口球形吸着炭) を投与した群 (高用量群, 低用量群) 及びAST-120非投与群に分け、さらに8週間飼育した。比較対象として、sham手術を施したラットを用いた。動物を剖検した後、心臓の重量や断面積、心機能及び血中パラメータを測定した。さらに、心臓の組成解析を組織学的手法並びに分光学的手法を用いて行った。それらの結果、CKDモデルラットに腎機能パラメータの有意な上昇と心臓肥大が観察されたが、心臓に明確な線維化の病理像は確認できなかった。また、これらのラット</p>

の胸部大動脈には石灰化像も観察されなかった。赤外スペクトルを用いて CKDモデルラットの心臓を解析した結果、肥大した心臓の心筋中央部のタンパクが増加していることが観察できた。また、タンパク質由来の赤外スペクトルのピークはshamラットのピークと同じ位置であったことから、心筋梗塞の際に見られるような組織再構築による病理変化は起こっていないと予想された。また、赤外スペクトル解析データは、CKDモデルラットの心臓における脂質蓄積増加を示していた。一方、AST-120投与により心臓の肥大が抑制されていたCKDモデルラットでは、心臓でのタンパク質と脂質蓄積は減少していた。これらの結果より、早期CKDにおける心臓リモデリングは、心筋部のタンパク質の増加と脂質蓄積に関連する可能性が考えられた。また、心機能パラメータ（心拍数×収縮期血圧）はAST-120投与による影響は見られなかったが、血清中尿毒素物質（インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸及び馬尿酸）は明らかに上昇が抑制されていた。

以上の結果より、CKDモデルラットにおいて、心臓リモデリングには心筋タンパク質及び脂質の増加が関与している可能性を見出した。これは、早期CKDにおいて、心筋部への尿毒素物質の高い血中濃度と脂質蓄積が、血管石灰化及び心筋線維化が形成される前段階で、心臓リモデリングを引き起こす可能性を示唆するものである。

本研究は、CKD患者の生命予後を規定する心不全の原因に関して尿毒素の関与を明らかにしたものであり、博士（栄養学）に値すると判定した。