



慢性腎臓病の新たな治療標的としてのエネルギー障害

内科学一般およびその関連分野

研究者所属・職名 : 内科学 (腎臓・高血圧) ・教授

ふりがな らい たてみつ

氏名 : 頼 建光

主な採択課題 :

- [基盤研究\(C\)「WNKシグナル系の新規機能の探索と制御機構の解明」\(2016-2018\)](#)
- [基盤研究\(B\)「サルコペニアの発症・進展の分子病態の解明と新規治療法の開発」\(2019-2022\)](#)
- [基盤研究\(C\)「抗癌剤による体液異常症に対する水チャネルを標的とした新規治療法の開発」\(2024-2026\)](#)

分野 : 腎臓病学、透析医学

キーワード : サルコペニア、メタボローム解析、DPCデータベース、BMI、ループ利尿薬、AMPK、ATP

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

慢性腎臓病 (CKD) は世界的に有病率が極めて高い、進行性の疾患である。CKD は進行すると、末期腎不全となり透析療法を必要とするだけでなく、心疾患やサルコペニア (筋肉の量や機能の低下) などの重大な合併症を引き起こすことが知られている。しかしまだに有効な治療法がなく、降圧療法や食事療法などの保存的な治療に依存せざるを得ない。腎臓は老廃物除去や電解質制御など、体内の恒常性を維持するために大量のエネルギーを必要とする臓器の一つである。そこで、腎臓のエネルギー代謝障害が CKD 増悪の原因と考え、エネルギー代謝障害を引き起こす原因、そしてその治療法を解明することを目指した。

●研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

- CKD における腎臓内のエネルギー状態や尿毒素などの代謝物の蓄積を評価するため、CKD モデルマウスの腎臓組織のメタボローム解析を行い、代謝物を網羅的に分析した。
- 日本国内大規模診療データベースであるDPCデータベースを用いて、過去3年分の日本全国の入院患者情報、処方内容、診療内容などを収集し、緊急入院 (非計画入院) となった約26000人の透析未導入のCKD患者における体格 (BMI) と入院時死亡の関係について検証した。
- 保存期 CKD 患者の前向きコホートを作成し、登録時データを用いて利尿剤など CKD 治療に用いられる薬剤に着目しつつ横断研究を行い、サルコペニアのリスク因子について調べた。

慢性腎臓病の新たな治療標的としてのエネルギー障害

内科学一般およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

- ATP は生物のエネルギー源となる物質であり、エネルギーを放出して AMP になるが、CKD の腎臓ではこの AMP/ATP の比率が上昇し、エネルギー状態が通常の腎臓と比較して悪化していることを確認した。次に、エネルギーセンサーとして重要な役割を果たしている AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) に着目した。AMPK は細胞内のエネルギーのセンサーとして重要な役割を担っており、細胞内のエネルギーが低下、つまり AMP/ATP 比が上昇していれば AMPK は活性化して ATP 産生などを促し、エネルギー状態を改善する。しかし、CKD の腎臓では AMP/ATP 比が上昇しエネルギー状態が悪化しているにもかかわらず、CKD による尿毒素の蓄積や体内環境の酸性化などによって AMPK が活性化されない「エネルギー不全感知障害」をきたしていることを明らかにした (図1)。そこで、AMP/ATP比の感知機構を介さずに AMPK を直接活性化させる薬剤である A-769662 を CKD モデルマウスに投与したところ、腎臓の AMPK を活性化させ、腎機能障害進行をくい止めることを発見した。
- DPCデータベースを用いた解析において、抽出症例の BMI を四分位数を用いて 4 群に分割した上で、さらに感染症の合併の有無で区分して解析を行った。その結果、炎症性疾患合併の有無に関わらず、痩身は死亡リスクを増大させ、また、BMI が高ければ高いほど、入院中の予後が良好となることがわかった。
- 保存期 CKD 患者の前向きコホート研究では、ループ利尿薬の投与が、サルコペニアのリスク因子である可能性が高いことが判明した。

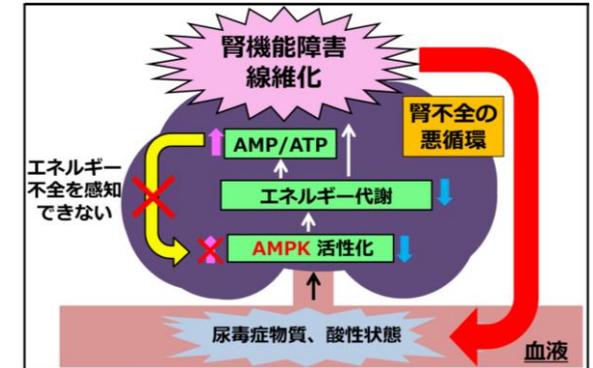


図1 CKD におけるエネルギー不全感知障害による腎機能低下のメカニズム

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

- CKD において、腎臓でのエネルギー代謝障害によって、腎機能障害が進行するメカニズムが明らかになった。その知見に基づいた AMP 非依存性の AMPK 活性化が、新たな CKD の治療法になり得ることが示された (図2)。
- 保存期 CKD 患者において、高体重が生命予後の観点では有利となる可能性が示唆され、CKD 患者におけるより適切な栄養管理の進歩へと寄与する可能性が示された。
- 保存期 CKD 患者においてループ利尿薬の使用とサルコペニア合併との関連が示唆された。ループ利尿薬は心疾患や腎疾患の患者の浮腫などに対して広く用いられる薬であるが、本研究の成果は、患者の状態に応じたループ利尿薬の適正な利用を推奨する臨床データになり得ると考えられる。

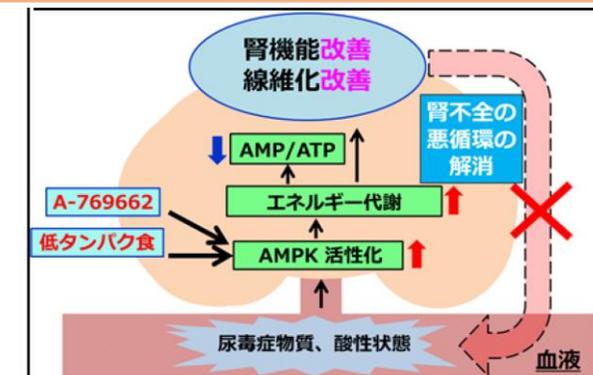


図2 AMPK 直接活性化による CKD の新規治療法