



TOHOKU
UNIVERSITY



2016年11月11日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院薬学研究科

腎臓病患者で筋肉の萎縮が起きる機序を解明

- 体内に蓄積する毒性物質が筋肉の代謝変化を引き起こす -

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科の伊藤 貞嘉（いとう さだよし）教授、東北大学大学院薬学研究科の佐藤 博（さとう ひろし）教授らの研究グループにおいて、佐藤 恵美子（さとう えみこ）助教、森 建文（もり たけふみ）准教授らは、腎臓病患者で筋力の低下と筋萎縮が生じる機序を解明しました。慢性腎臓病は高血圧や糖尿病等の生活習慣病などを原因として慢性に徐々に腎機能が低下する病態であり、今や我が国の成人の8人に1人が有する国民病です。これまで慢性腎臓病患者では筋量と筋力の低下が起きやすく、また高齢の腎臓病患者での筋量低下は寝たきりや骨折リスクに加えて死亡リスクをも高めることが知られていました。しかし腎臓病患者で筋量が低下する原因はよくわかっていませんでした。本研究では、腎臓の機能が低下することで体内に蓄積する「尿毒素」といわれる毒性物質が筋細胞内の代謝変化を引き起こすことが、腎臓病患者での筋肉量低下の引き金になっていることを明らかにしました。本研究結果は、腎臓病患者における筋肉量低下を抑制する新たな予防法や治療法の開発につながることを期待されます。また腎臓病以外にも加齢、がん、炎症性疾患など他の原因による筋萎縮の病態解明への寄与も期待されます。

本研究成果は、2016年11月10日午後7時（現地時間11月10日午前10時）に英科学誌 *Scientific Reports* に掲載されました。

【研究のポイント】

- 慢性腎臓病患者では、体内に蓄積する尿毒素が筋量と筋力の低下の原因となる。
- 尿毒素であるインドキシル硫酸の蓄積が筋肉細胞内でのエネルギー産生を低下させていた。
- 尿毒素によって引き起こされる細胞内の代謝異常が筋萎縮を引き起こすことが明らかになった。

【研究内容】

生活習慣病を原因として慢性進行性に徐々に腎機能が悪化する病態を慢性腎臓病といいます。慢性腎臓病は成人 8 人に 1 人が有する国民病であり、慢性腎臓病の進行は心疾患や死亡率増加のリスク因子となります。慢性腎臓病では、高頻度で筋力・筋量が低下する筋萎縮が合併して起こることが知られており、慢性腎臓病における筋量の減少は総死亡ととてもよく関連していますが、この筋萎縮が発症する機序には不明な点が多く、現時点では治療法がありません。慢性腎臓病では腎機能が低下しているため、体外に排泄されるべき老廃物が体内に蓄積します。この老廃物の中には“尿毒素”と呼ばれる体内で毒性を示す毒物が含まれており、筋萎縮の発症機序への関与が考えられていますが、その詳細は明らかではありません。そこで、本研究では尿毒素の中でも最も毒性の強いインドキシル硫酸が筋萎縮の発症機序に関与していると考え、筋萎縮の発症機序の解明に取り組みました。その結果、腎機能低下により血中および筋肉内に尿毒素が蓄積し、そのことにより細胞内の代謝変化が引き起り、筋萎縮の原因となっていることが明らかになりました（図 1）。

慢性腎臓病モデルのマウスを用いて、筋萎縮と筋細胞内へのインドキシル硫酸の蓄積について検討を行ったところ、慢性腎臓病マウスでは筋萎縮が確認され、さらに筋細胞内へのインドキシル硫酸の蓄積を認めました。通常、筋細胞では糖が細胞内に取り込まれると、解糖系^{注1}→TCA 回路^{注2}を介して、エネルギー源となる ATP を産生します。しかし、インドキシル硫酸に暴露した筋細胞では、糖が細胞内に取り込まれても、通常の細胞とは異なる代謝を行っており、それが原因で ATP の産生量が低下していることを発見しました（図 2）。この筋細胞内における代謝の異常は、インドキシル硫酸による酸化ストレスに対する代償的代謝変化であることがわかりました。また、慢性腎臓病の患者の血中インドキシル硫酸濃度が骨格筋量の減少と強く関係していることも明らかにしました（図 3）。

本研究により、腎機能が低下することで体内に蓄積する尿毒素が細胞内の代謝の異常を引き起こし、筋萎縮の発症に関与していることが明らかとなりました。つまり、尿毒素の体内への蓄積は心疾患以外にも、筋萎縮も引き起こすことが判明しました。今後、本研究で明らかとなった慢性腎臓病における筋萎縮発症機序は、筋萎縮の発症・進行を予防するための新薬開発に大きく貢献すると考えられます。

本研究は、文部科学省 科学研究補助金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注1. 解糖系：

糖を分解してエネルギーを取り出す最初の過程。

注2. TCA 回路：

トリカルボン酸回路。解糖系に続いて、ミトコンドリアの中でエネルギーを取り出す過程。

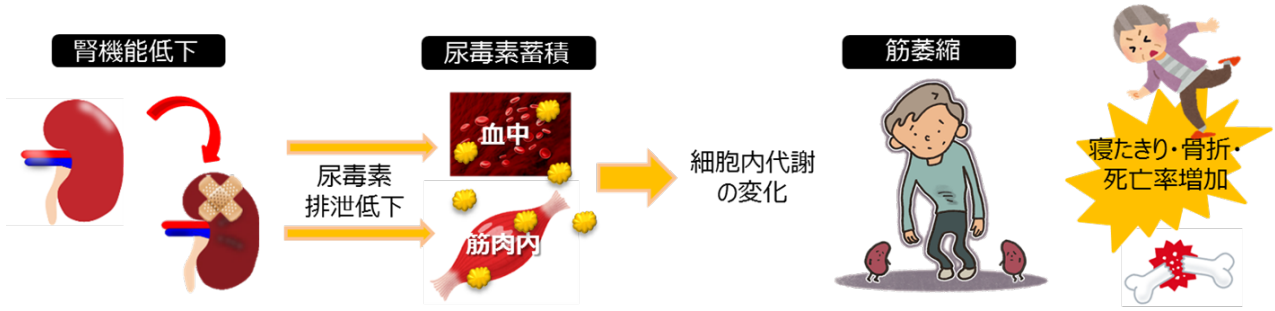


図1. 腎機能低下から筋萎縮に至るまでの流れ

腎機能が低下すると、尿素素が体外に排泄されず、血中および筋肉中に蓄積する。蓄積した尿素素は、細胞内代謝変化を誘導し、これが原因となり筋量低下を引き起こす。その結果、寝たきり・骨折・死亡率を増加させる可能性がある。

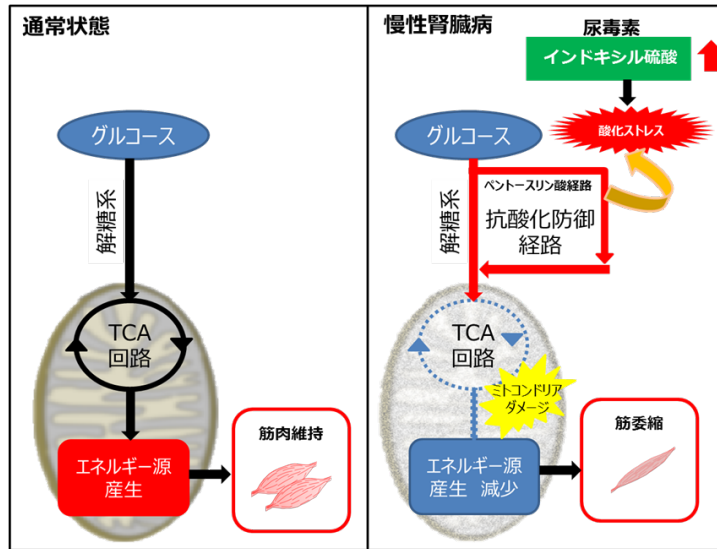


図2. 尿素素による細胞内代謝変化

通常、筋肉細胞では糖が細胞内に取り込まれると、解糖系→TCA回路を介してエネルギー源となるATPを産生し、筋肉を維持する。しかし、細胞内に尿素素が蓄積すると、酸化ストレスを惹起し、それから防御するため抗酸化防御経路(ペントースリン酸経路)が亢進する。その代償応答によりTCA回路が停滞し、ミトコンドリアが障害され、エネルギーの産生が減少する。そのため、筋肉を維持できずに、筋萎縮に至る。

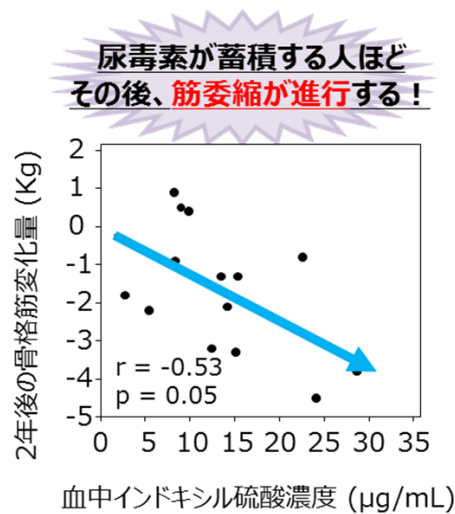


図3. 血中インドキシル硫酸濃度と骨格筋量の関係

慢性腎臓病患者では、体内に尿素素が蓄積する人ほど、2年後の骨格筋量が減少する。

【論文題目】

Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease

「慢性腎臓病患者においてインドキシル硫酸による骨格筋内代謝変化がウレミックサルコペニアを誘導する」

著者 : Emiko Sato, Takefumi Mori, Eikan Mishima, Arisa Suzuki, Sanae Sugawara, Naho Kurasawa, Daisuke Saigusa, Daisuke Miura, Tomomi Morikawa-Ichinose, Ritsumi Saito, Ikuko Oba-Yabana, Yuji Oe, Kiyomi Kisu, Eri Naganuma, Kenji Koizumi, Takayuki Mokudai, Yoshimi Niwano, Tai Kudo, Chitose Suzuki, Nobuyuki Takahashi, Hiroshi Sato, Takaaki Abe, Toshimitsu Niwa, Sadayoshi Ito

掲載誌 : Scientific Reports

共同研究グループ

東北大学大学院医学系研究科

三島 英換、鈴木 亜里沙、菅原 真恵、倉澤 奈穂、矢花 郁子、小泉 賢治、大江 佑治、金須 清美、永沼 絵理、鈴木 千登世

東北大学大学院薬学研究科

高橋 信行、佐藤 博

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

三枝 大輔、齊藤 律水

九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点

三浦 大典、一瀬 智美

東北大学大学院歯学研究科

目代 貴之、庭野 吉己

東北大学大学院医工学研究科

阿部 高明

修文大学

丹羽 利充

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

東北大学大学院薬学研究科

助教 佐藤 恵美子 (さとう えみこ)

准教授 森 建文 (もり たけふみ)

電話番号 : 022-717-7163 (医学系研究科)

022-795-6807 (薬学研究科)

Eメール : emiko@med.tohoku.ac.jp

tmori@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

FAX 番号 : 022-717-8187

Eメール : pr-office@med.tohoku.ac.jp