



Regular exercise and branched-chain amino acids prevent ischemic acute kidney injury-related muscle wasting in mice

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 永田, 総一郎 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/00003833 |

博士 (医学) 永田 総一郎

論文題目

Regular exercise and branched-chain amino acids prevent ischemic acute kidney injury-related muscle wasting in mice

(定期的な運動と分枝鎖アミノ酸はマウスの急性腎障害関連筋萎縮を防ぐ)

論文の内容の要旨

[はじめに]

急性腎障害 (AKI) は敗血症や周術期の合併症としてしばしば発症し、予後不良因子の一つである。適切な腎代替療法下でも予後不良であることや、一過性の軽症 AKI でさえも 10 年後の生命予後を悪化させることから、AKI は多臓器障害を併発し、長期予後に影響するとされている。近年、ICU 患者において AKI が半年から 1 年後のフレイル発症リスク増加に関連することが報告され、AKI はサルコペニアやフレイル等骨格筋萎縮に関連する病態を介して生命予後を悪化させている可能性が示唆されたが、詳細はわかっていない。本研究の目的は AKI に関連した骨格筋萎縮と機序を明らかにし、運動と分枝鎖アミノ酸 (BCAA) による治療介入の有効性を評価することである。

[材料ならびに方法]

本研究は、浜松医科大学の動物実験委員会で承認された (承認番号 2017068 (H29-071))。野生マウスの右腎を摘出し、2 週間後左腎に対して sham 手術 (Sham 群)、または 15 分間腎門部をクリッピングした後に解放する虚血再還流 (IR) 手術を行った。さらに IR 群を非介入群 (AKI 群) とトレッドミル運動と BCAA 飲料水による介入群 (Intervention 群) にわけ、全群で食事量を揃え、1 日後、7 日後の前脛骨筋 (TA) 重量と筋線維断面積 (CSA)、最大持久運動時間とミトコンドリア体積密度 (VVi)、およびタンパク質同化経路と異化経路を評価した。介入による AKI への影響をみるために、糸球体濾過量 (GFR)、血清尿素窒素 (BUN) と腎組織障害度を評価した。

[結果]

AKI によって 7 日後の TA の重量と CSA、最大持久運動時間と VVi は低下し、治療介入によって軽減した (TA 重量 (mg) : Sham 群 46.1 ± 2.31 、AKI 群 36.8 ± 2.01 、Intervention 群 40.8 ± 2.91 、CSA (μm^2) : Sham 群 1407 ± 206 、AKI 群 975 ± 118 、Intervention 群 1230 ± 251 、最大持久運動時間 (秒) : Sham 群 1145 ± 190 、AKI 群 727 ± 193 、Intervention 群 1071 ± 116 、VVi (%) : Sham 群 4.78 ± 2.05 、AKI 群 1.59 ± 1.14 、Intervention 群 6.19 ± 2.43) (結果は全て平均 \pm 標準偏差で記載)。AKI によって 1、7 日後の myostatin と Atrogin-1 の mRNA 発現量が増加し、7 日後のリン酸化 Akt のタンパク質発現量が低下したが、治療介入によって改善した。また、AKI によって 1 日後の PGC-1 α の mRNA 発現量が低下したが、治療

介入によって改善した。IR手術によって1、7日後のGFRは6割程度低下し、BUNは増加した。治療介入によってGFRと腎組織障害度に変化はみられなかったが、7日後のBUNは治療介入群で有意に低下していた ($p < 0.05$)。

[考察]

本研究は、AKIが厳格な食事制限下においても急性筋萎縮を引き起こし、運動とBCAAによる治療介入の有効性を示した初めての報告である。AKIでは慢性腎臓病(CKD)と同様に、尿毒素、代謝性アシドーシス、炎症性サイトカインによるインスリンシグナルの減弱や、myostatin経路の活性化によってAktのリン酸化が抑制される。Aktの不活性化によってタンパク質同化経路障害や、FoxOを介して筋特異的ユビキチンリガーゼであるAtrogin-1の活性化によるタンパク質異化の亢進が起こり、急性筋萎縮を引き起こす。本研究ではAKI発症早期より定期的にトレッドミル運動とBCAAの投与をすることでmyostatin経路の抑制とAktのリン酸化が亢進し、タンパク質同化経路の活性化とユビキチン・プロテアソーム系による異化経路が抑制された結果、7日後の筋萎縮が軽減したと考えられた。

運動はPGC-1 α の活性化を介して異化を抑制することや、ミトコンドリア生合成を増強することで運動耐容能を改善することが知られている。本研究ではAKI発症7日後に運動耐容能が低下したが、定期的な運動とBCAA投与を行うことで有意な改善を認めた。その機序として、AKIによって障害されたPGC-1 α 発現が回復し、VViを著しく増加させたことが関連していると考えられた。

BCAAはmTORを活性化することでタンパク質同化経路の亢進とautophagyの抑制を介して筋萎縮を抑制するとされている。本研究ではmTORの上流にあるAktの活性化がみられたことや、両側尿管結紮によるAKIモデルではBCAAの1つであるロイシンへの抵抗性が報告されていること、5/6腎摘によるCKD関連筋萎縮に対してBCAA単独投与では効果がないとする報告から、運動と併用することで相乗効果があったと考えられたが、本研究ではBCAA単独介入による効果を検証しておらず、詳細は不明である。

運動による前治療がAKIを軽減することや、長期間の運動がCKDモデルにおける腎線維化を抑制することが報告されている。また、アミノ酸は腎血流量を増加させ、糸球体過剰濾過を引き起こすことが知られている。本研究では運動とBCAAによってGFRと腎組織障害度に変化はなかったが、BUNは有意に低下しており、筋異化の抑制を反映していると考えられた。一方で、長期的な腎予後については評価しておらず、今後の検討課題である。

[結論]

虚血性AKIはmyostatin経路の活性化とAktの不活性化によるタンパク質の同化障害と異化亢進を介した急性筋萎縮と身体機能低下を引き起こす。運動とBCAAはこれらの経路障害を是正し、さらにPGC-1 α を介したミトコンドリア生

合成の増強作用も加わり、AKI関連筋萎縮の抑制と身体機能の改善に寄与する。