



慢性腎臓病の病態と酸化ストレス (3)サルコペニア・フレイルと酸化ストレス

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-11-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 明彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003915

著者：加藤明彦

論文名：「慢性腎臓病の病態と酸化ストレス

(3) サルコペニア・フレイルと酸化ストレス」

臨床透析 Vol.36 No.12 p.1565-1572 (2020)

【特集・慢性腎臓病・透析患者の酸化ストレス—最新知見と治療展開】

日本メディカルセンターの許可を得て電子化

3

慢性腎臓病の病態と酸化ストレス

(3) サルコペニア・フレイルと酸化ストレス

加藤 明彦*

要旨

サルコペニア・フレイルの成立には酸化ストレスが関与する。CKD 患者の骨格筋細胞においても、酸化ストレスや炎症が亢進しており、ミトコンドリアの機能異常から身体機能の低下、ひいてはサルコペニア（身体的フレイル）に関与することが推定されている。有酸素/レジスタンス運動は、酸化ストレスマーカーを改善させることから、定期的な運動は酸化ストレスの軽減を介してサルコペニアを改善する可能性がある。一方、食事中的抗酸化物質摂取量とサルコペニア・フレイルの関連は明らかでない。同様に、動物実験ではグレリンの皮下投与や経口吸着薬 AST-120 は骨格筋内の酸化ストレスを軽減するが、CKD 患者における薬物療法の有用性は明らかでない。今後は、サルコペニア・フレイルの早期の段階から上昇し、患者予後の予測としても有用な新規の酸化ストレスマーカーの解明が進み、臨床応用されることを期待したい。

Key words サルコペニア, フレイル, 運動, 抗酸化物質, 酸化ストレスマーカー

はじめに

CKD 患者におけるサルコペニア・フレイルの発症・進展機序は十分に解明されていないものの、CKD に伴う酸化ストレスの亢進と抗酸化物質の減少により、分子レベルでの細胞老化が促進する機序が推察されている。本稿では、CKD 患者における酸化ストレスとサルコペニア・フレイルの関連について概説するとともに、サルコペニア・フレイル予防の基本である運動と食事・栄養療法、さらには薬物療法と酸化ストレスの関連について紹介する。

* 浜松医科大学医学部附属病院血液浄化療法部

1 サルコペニア・フレイルと酸化ストレス

1 ● サルコペニア (=身体的フレイル)

酸化ストレスは複数のメカニズムを通じ、サルコペニアの成立に寄与する¹⁾。筋細胞内では機能しなくなったミトコンドリアを除去・処理する「マイトファジー (mitophagy)」という機構が存在するが、CKD 患者ではマイトファジーの機能不全が存在するため、骨格筋内の酸化ストレスが亢進してミトコンドリアの量的・質的な低下が起きる。さらに、骨格筋内に蓄積した終末糖化産物 (advanced glycation end-products ; AGEs) は酸化ストレスおよび炎症を惹起し、骨格筋の機能低下に関与する。酸化ストレスは、ミトコンドリア含量が豊富な遅筋 (Type 1, 赤筋) よりもミトコンドリア含量の少ない速筋 (Type 2, 白筋) での筋萎縮を促進しやすい。さらに、酸化ストレスはプロテアソーム・ユビキチン系を介し、筋蛋白分解を促進させる。

酸化ストレスは骨格筋細胞だけでなく、運動神経終末部と骨格筋のつなぎ目である神経筋シナプスの機能も障害する。酸化ストレスは神経筋シナプスにおける蛋白質の恒常性を阻害することにより、シナプスの機能不全を生じ、筋力低下や筋萎縮を誘導する。

これまで酸化ストレスと関連するサルコペニアのバイオマーカーとしては、Lp-PLA2 (lipoprotein-associated phospholipase A2), 8-isoprostane, 8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) などが報告されている²⁾。

2 ● 認知的フレイル

認知的フレイルとは、軽度な認知機能障害があるが認知症には至らないものの、身体的にはフレイルである状態を意味する。評価法は、① 身体的フレイルと認知機能障害が共存すること、② アルツハイマー型もしくはその他の認知症でないこと、の双方の条件を満たす必要がある。

酸化ストレスは、とくに早い段階での認知機能低下に関与する可能性がある。認知的フレイルのバイオマーカーとしては、2種類のカロテノイド (ゼアキサントチン, β -クリプトキサントチン), α -トコフェノールなどの血中濃度低下が有用なことが報告されている²⁾。日本人高齢者を対象として、血液中の代謝物をメタボロミクスで網羅的に解析した最新の研究³⁾によると、131個のメタボライトのうちフレイルに関与するものが22個あり、うち神経保護作用のある抗酸化成分のエルゴチオネインの低下がフレイルの新規バイオマーカーとなりうることを報告している。

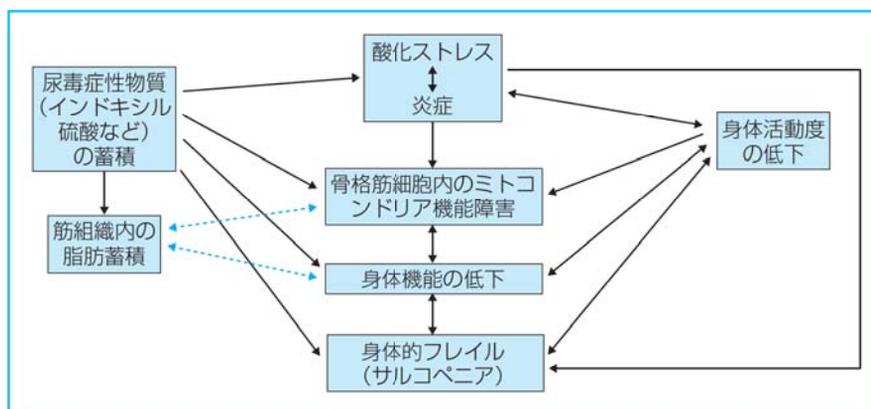


図1 CKDにおける酸化ストレスと身体的フレイル（サルコペニア）の関連
 [Lim, P. S., et al. : Free Radic. Biol. Med. 2000 ; 29 : 454-463⁵⁾ より改変]

2 CKD 患者における酸化ストレスとサルコペニア (図1)

1 ● 骨格筋細胞内の酸化ストレス

CKD 患者の骨格筋内では、酸化ストレスが亢進している可能性がある。血液透析患者 10 名を対象に大腿外側広筋を筋生検した研究によると、健常人と比較して遅筋線維は 15 %、速筋線維は 20 % 萎縮していたが、酸化ストレスマーカーである MDA (malondialdehyde) およびカタラーゼの筋肉内含量は低下しており、グルタチオン含量がむしろ増加していたことから、骨格筋内では代償的に抗酸化物質を増やして筋萎縮に対して拮抗作用している可能性がある⁴⁾。さらに、血液透析患者 22 名の骨格筋組織のミトコンドリア DNA の変異を調べてみると、多様なミトコンドリア DNA において高率に異常を認めており、尿毒症性物質の蓄積や酸化ストレスの亢進がミトコンドリア DNA 変異に寄与している可能性が指摘されている⁵⁾。

2 ● CKD 患者のサルコペニアと酸化ストレス

血液透析患者 10 名と年齢と性別をマッチさせた健常者 17 名を対象として、大腿部外側広筋の筋生検組織におけるミトコンドリア数とオートファジー細胞死に関連する BNIP3 蛋白の発現を調べた報告⁴⁾によると、透析患者では骨格筋内のミトコンドリア数が減少および BNIP3 発現が増加していることから、オートファジーが亢進している。さらに、CKD ステージが重症になるほど末梢血単核球内のミトコンドリア DNA コピー数が減少するとともに、酸化ストレスマーカーも上昇する⁶⁾。

最近、同じグループが保存期から透析期の CKD 患者を対象に、大腿四頭筋に

高強度の運動負荷を加えた直後のクレアチンリン酸（骨格筋のエネルギー貯蔵物質）の回復率を ^{31}P -MR スペクトロスコピーで評価している⁷⁾。その結果、透析患者ではクレアチンリン酸の回復時間が延長していること、回復時間の延長と身体機能の低下ならびに血中の酸化ストレスや炎症マーカーの上昇と相関することを報告している。同時に、著者らは筋生検組織ではミトコンドリア数の減少およびミトコンドリア断片化がみられることから、透析患者ではミトコンドリアが量的・質的に低下している現象も観察している⁷⁾。

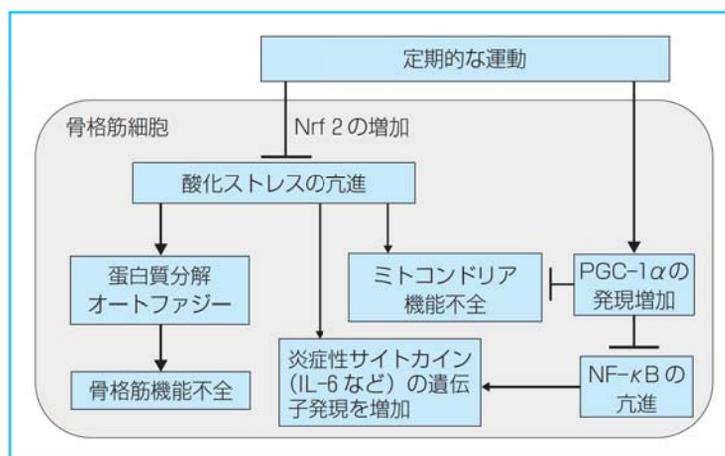
3 運動, 食事・栄養, 薬物療法と酸化ストレス

サルコペニア・フレイル対策の基本である運動療法と食事・栄養療法について、それぞれ酸化ストレスへの作用について概説する。さらに、筋肉内の酸化ストレスを軽減する薬剤について、動物実験の成果を中心に紹介する。

1 ● 運動療法

定期的な運動は、骨格筋細胞内の酸化ストレスを軽減する可能性がある。その機序としては、運動によって誘導された転写因子 Nrf2 (nuclear erythroid-2 like factor-2) の活性化が重要な役割を果たすと考えられる (図 2)⁸⁾。さらに、運動は転写因子 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α) を活性化し、酸化ストレスによって低下したミトコンドリア機能を改善させるとともに、NF- κ B (nuclear factor κ B) を介した炎症性サイトカインの遺伝子転写を抑制し、筋細胞内の炎症を軽減する (図 2)⁸⁾。

CKD 患者を対象として、定期的な運動が酸化ストレスマーカーに及ぼす影響



【図 2】 運動により骨格筋内の酸化ストレスが抑制される機序

[Angulo, J., et al. : Redox. Biol. 2020 ; 35 : 101513⁸⁾ より改変]

表 CKD 患者に対する運動療法と酸化ストレスマーカーの変化を検討したランダム化比較試験

対象患者	運動	介入期間	酸化ストレスマーカーの変化	文献
ステージ G3b~4	レジスタンス運動単独	8週間	運動群で骨格筋組織内の蛋白質カルボニル化が減少	9)
ステージ G3~4	有酸素運動+レジスタンス運動	12カ月	血漿 F2-IsoP (F2-isoprostanes) > 250 pg/mL の患者は運動介入により血漿 F2-IsoP が低下	10)
ステージ G3~4	有酸素運動±カロリー制限	4カ月	有酸素運動とカロリー制限を同時に行った群では血漿 F2-IsoP が有意に低下	11)
血液透析	週3回透析中の有酸素運動+レジスタンス運動	4カ月	介入後に血清 MDA (malondialdehyde) が有意に減少 (-38%)	12)
血液透析	週3回透析中に有酸素運動	3カ月	介入後に血漿 F2-IsoP が有意に低下 (-35.7%)	13)
血液透析	週3回透析中の呼吸筋トレーニング	8週	介入後の血清 MDA は変化なし	14)

について検討したランダム化比較試験は、調べた範囲で6篇ある(表)^{9)~14)}。対象はCKDステージG3~4が3篇、血液透析期が3篇であるが、呼吸筋トレーニング以外の有酸素運動/レジスタンス運動は、いずれも酸化ストレスマーカーを低下させた。

一方で、ステージG3b~5の保存期CKD患者を対象に12週間の運動介入を行うと、筋生検組織のPGC-1 α の遺伝子発現が回復するものの、転写因子Nrf2の遺伝子発現は変わらず、ミトコンドリア含有量も回復しないことが報告¹⁵⁾されていることから、運動の種類、強度、介入期間などによって転写因子への作用が変化する可能性がある。

2 ● 食事・栄養療法

一般に、食事に含まれるレスベラトロール、ケルセチン、クルクミン、アントシアニンなどの抗酸化物質は、運動と同様、骨格筋細胞での転写因子Nrf2やPGC-1 α を活性化させ、酸化ストレスによって低下したミトコンドリア機能を改善させる作用があることが知られている。

地域居住女性を対象として、抗酸化作用の有するビタミン類(A, C, E, カロテノイド)の摂取量とサルコペニアの関連を調べた報告によると、とくにビタミンCの摂取量が四肢骨格筋量および筋力と正相関していた¹⁶⁾。また65歳以上の地域居住日本人高齢女性において、フレイルと簡易型自記式食事歴法質問票から算出した食事由来の抗酸化能(total antioxidant capacity; TAC)の摂取量が少ないと、フレイルを合併しているリスクが高いことも観察されている¹⁷⁾。また、個

人の酸化還元状態を評価する酸化的バランススコアを用いると、バランススコアが高い地域居住住民ではCKDの合併リスクが低い¹⁸⁾。しかし、酸化的バランススコアと末期腎不全への進展リスクは関連しない¹⁸⁾。

CKD ステージ G3~4 患者に対し、十分なエネルギー（目標：30~35 kcal/kg/day）のもとに標準的な蛋白質制限（目標：0.6 g/kg/day）を6カ月間行うと、末梢血単球内のNrf2遺伝子発現は有意に増加し、血中MDA濃度が低下することも観察されている¹⁹⁾。しかし、CKD患者における食事の抗酸化物質とサルコペニア・フレイルの関連は明らかでない。

3 ● 薬物療法

5/6腎摘の慢性腎不全ラットでは、成長ホルモン分泌促進ペプチドの非アシル化グレリンの4日間皮下投与により、マイトファジーの増加、酸化ストレス・炎症・インスリンシグナルの正常化とともに、骨格筋萎縮の改善が認められる²⁰⁾。また、経口吸着薬AST-120は慢性腎不全マウスにおける骨格筋内の酸化ストレスを改善し、トレッドミルの歩行距離を延長させる²¹⁾。

運動を継続するためには、骨格筋内でアデノシン三リン酸（ATP）を再合成する必要がある。クレアチンリン酸は短時間高強度の運動時においてATPの再合成に用いられるため、クレアチンはサプリメントとして広く市販されている。血液透析患者を対象として、透析中にクレアチンを補充すると、酸化ストレスが軽減することが観察されている²²⁾。

おわりに

CKD患者では骨格筋細胞内の酸化ストレスおよび炎症が亢進しているため、ミトコンドリア機能異常から身体機能低下、ひいてはサルコペニア（身体的フレイル）まで進展する機序が推定されている。運動療法はCKD患者の酸化ストレスを抑え、サルコペニア・フレイルを軽減させる可能性がある。一方、抗酸化物質摂取量とサルコペニア・フレイルの関連は明らかでない。さらに、グレリンやAST-120などの薬物療法の有用性も動物実験の段階である。

CKD患者の最終目標である“より良く生きる”ためには、早い段階でサルコペニア・フレイルに気づく必要がある。そのためには、プレフレイルな状態から増加し、かつ予後予測として有用な新規の酸化ストレスマーカーを見つけ、臨床応用することが重要であり、今後の発展を期待したい。

本論文の ● ポイント

- 骨格筋細胞内のミトファジーの機能不全, 終末糖化産物の蓄積によって酸化ストレスが亢進し, 骨格筋, とくに速筋が萎縮する.
- サルコペニアのバイオマーカーとして, 複数の酸化ストレスマーカーが報告されている.
- 酸化ストレスは早期の認知的フレイルに關与する可能性がある.
- CKD 患者の骨格筋細胞内では酸化ストレスが亢進している可能性がある.
- CKD 患者の骨格筋細胞ではミトコンドリアの機能異常とオートファジーの亢進を認める.
- 血液透析患者では, 運動後のクレアチンキナーゼ回復率の遅延と酸化ストレスが關連する可能性がある.
- 定期的な運動は骨格筋細胞内の Nrf2 (nuclear erythroid-2 like factor-2) を活性化させ, 酸化ストレスの亢進を抑制する.
- CKD 患者において, 定期的な有酸素運動/レジスタンス運動は血中の酸化ストレスマーカーを低下させる.
- 食事からの抗酸化物質の摂取により, 酸化ストレスが軽減する可能性がある.

■ 文 献

- 1) El Assar, M., Angulo, J. and Rodríguez-Mañás, L. : Frailty as a phenotypic manifestation of underlying oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2020 ; 149 : 72-77
- 2) Álvarez-Satta, M., Berna-Erro, A., Carrasco-García, E., et al. : Relevance of oxidative stress and inflammation in frailty based on human studies and mouse models. *Aging (Albany NY)* 2020 ; 12 : 9982-9999
- 3) Kameda, M., Teruya, T., Yanagida, M., et al. : Frailty markers comprise blood metabolites involved in antioxidation, cognition, and mobility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2020 ; 117 : 9483-9489
- 4) Crowe, A. V., McArdle, A., McArdle, F., et al. : Markers of oxidative stress in the skeletal muscle of patients on haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007 ; 22 : 1177-1183
- 5) Lim, P. S., Cheng, Y. M. and Wei, Y. H. : Large-scale mitochondrial DNA deletions in skeletal muscle of patients with end-stage renal disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2000 ; 29 : 454-463
- 6) Gamboa, J. L., Billings, F. T. 4th, Bojanowski, M. T., et al. : Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol. Rep.* 2016 ; 4 : e12780
- 7) Gamboa, J. L., Roshanravan, B., Towse, T., et al. : Skeletal muscle mitochondrial dysfunction is present in patients with CKD before initiation of maintenance hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020 ; 15 : 926-936
- 8) Angulo, J., El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., et al. : Physical activity and exercise : Strategies to manage frailty. *Redox Biol.* 2020 ; 35 : 101513
- 9) Watson, E. L., Viana, J. L., Wimbury, D., et al. : The effect of resistance exercise on inflammatory and myogenic markers in patients with chronic kidney disease. *Front Physiol.* 2017 ; 8 : 541
- 10) Small, D. M., Beetham, K. S., Howden, E. J., et al. : Effects of exercise and lifestyle intervention on oxidative stress in chronic kidney disease. *Redox Rep.* 2017 ; 22 : 127-136
- 11) Ikizler, T. A., Robinson-Cohen, C., Ellis, C., et al. : Metabolic effects of diet and exercise in patients with moderate to severe CKD : a randomized clinical trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018 ; 29 : 250-259
- 12) Wilund, K. R., Tomayko, E. J., Wu, P. T., et al. : Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat : a pilot study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010 ; 25 : 2695-2701
- 13) Groussard, C., Rouchon-Isnard, M., Coutard, C., et al. : Beneficial effects of an intradialytic cycling training program in patients with end-

- stage kidney disease. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015 ; 40 : 550-556
- 14) Campos, N. G., Marizeiro, D. F., Florêncio, A. C. L., et al. : Effects of respiratory muscle training on endothelium and oxidative stress biomarkers in hemodialysis patients : a randomized clinical trial. *Respir. Med.* 2018 ; 134 : 103-109
- 15) Watson, E. L., Baker, L. A., Wilkinson, T. J., et al. : Reductions in skeletal muscle mitochondrial mass are not restored following exercise training in patients with chronic kidney disease. *FASEB J.* 2020 ; 34 : 1755-1767
- 16) Welch, A. A., Jennings, A., Kelaiditi, E., et al. : Cross-sectional associations between dietary antioxidant vitamins C, E and carotenoid intakes and sarcopenic indices in women aged 18-79 years. *Calcif. Tissue Int.* 2020 ; 106 : 331-342
- 17) Kobayashi, S., Suga, H., Sasaki, S., et al. : Diet with a combination of high protein and high total antioxidant capacity is strongly associated with low prevalence of frailty among old Japanese women : a multicenter cross-sectional study. *Nutr. J.* 2017 ; 16 : 29
- 18) Ilori, T. O., Ro, Y. S., Kong, S. Y., et al. : Oxidative balance score and chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2015 ; 42 : 320-327
- 19) Dos Anjos, J. S., de França Cardozo, L. F. M., Black, A. P., et al. : Effects of low protein diet on nuclear factor erythroid 2-related factor 2 gene expression in nondialysis chronic kidney disease patients. *J. Ren. Nutr.* 2020 ; 30 : 46-52
- 20) Gortan Cappellari, G., Semolic, A., Ruozi, G., et al. : Unacylated ghrelin normalizes skeletal muscle oxidative stress and prevents muscle catabolism by enhancing tissue mitophagy in experimental chronic kidney disease. *FASEB J.* 2017 ; 31 : 5159-5171
- 21) Nishikawa, M., Ishimori, N., Takada, S., et al. : AST-120 ameliorates lowered exercise capacity and mitochondrial biogenesis in the skeletal muscle from mice with chronic kidney disease via reducing oxidative stress. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015 ; 30 : 934-942
- 22) Wallimann, T., Riek, U. and Möddel, M. : Intradialytic creatine supplementation : A scientific rationale for improving the health and quality of life of dialysis patients. *Med. Hypotheses* 2017 ; 99 : 1-14

Association of sarcopenia and frailty with oxidative stress in CKD patients

Akihiko Kato*

Key words : sarcopenia, frailty, exercise, antioxidants, oxidative stress marker

* *Blood Purification Unit, Hamamatsu University Hospital*