



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Exercise capacity in chronic kidney disease [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	西川, 幹人
Description	配架番号 : 2161
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11679号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58940
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Mikito_Nishikawa_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 西川 幹人

主査 教授 生駒 一憲
審査担当者 副査 教授 田中 真樹
副査 教授 筒井 裕之
副査 教授 松居 喜郎

学 位 論 文 題 名

Exercise capacity in chronic kidney disease

(慢性腎臓病における運動能力)

申請者は、代表的な尿毒素であるインドキシル硫酸による骨格筋への作用に着目し、CKD (chronic kidney disease) モデルマウスを用いた検討ならびに培養骨格筋細胞を用いた検討を行った。CKD モデルマウスを用いた検討においては、雄性 C57BL/6J マウスに腎垂全摘出 (5/6 腎摘出) を行うことにより CKD を誘導、腎を摘出しない偽手術も同様に行った。それぞれの群にインドキシル硫酸産生抑制薬である AST-120 を 8%(w/w) にて混入した餌、あるいは通常の餌を投与し、①AST-120 投与で CKD マウスにおける血漿中のインドキシル硫酸の上昇を抑制したこと、②CKD マウスでは運動能力が低下しており、AST-120 投与により改善したこと、③CKD マウスの骨格筋ではミトコンドリアの数・機能の指標である CS 活性が低下し、AST-120 投与により改善したが、単位ミトコンドリアあたりの CS 活性や電子伝達系複合体活性には変化を認めなかったこと、④ミトコンドリア生合成に関わる PGC-1 α の発現は CKD マウスで低下し、AST-120 投与で改善したこと、⑤AST-120 投与が CKD で誘導された骨格筋の superoxide 産生を減じたことを明らかにした。また、⑥運動能力を規定する心機能・骨格筋量・骨格筋血管新生・ヘモグロ빈は CKD の誘導や AST-120 投与では変化しないことも合わせて確認した。さらに、培養骨格筋細胞を用いた検討において、⑦インドキシル硫酸は直接的に骨格筋細胞の NAD(P)H oxidase 活性とそのサブユニットの発現を増加させたこと、⑧インドキシル硫酸は培養骨格筋細胞の PGC-1 α の発現を低下させたことを明らかにした。

CKD では血漿インドキシル硫酸濃度が上昇して運動能力は低下し、AST-120 投与でインドキシル硫酸は低下し運動能力も改善したが、この AST-120 投与による運動能力の改善効果は、心機能や骨格筋量などの因子は関与しておらず、骨格筋のミトコンドリア機能の改善が主に関与しているものと考えられた。また③④の結果から、AST-120 は CKD で低下した骨格筋のミトコンドリア生合成を改善させ、ミトコンドリアの数の減少を阻止しているものと考えられた。また⑤⑦の結

果より、AST-120 は CKD マウスの骨格筋における superoxide を抑制し、インドキシル硫酸が誘導する superoxide の産生源として NAD(P)H oxidase が関与していることが示唆された。NAD(P)H oxidase の関与は、血管内皮細胞や腎メサンギウム細胞を用いた過去の報告とも符合する。さらに過去に骨格筋における酸化ストレスが、ミトコンドリア生合成を障害するという報告があることも考え合わせると、CKD における運動能力の低下は、CKD で誘導されたインドキシル硫酸が、NAD(P)H 由来の酸化ストレスを介し、骨格筋ミトコンドリアの生合成を障害して引き起こされていると考えた。以上より、AST-120 は CKD における骨格筋機能異常や運動能力の低下に対して有効な治療薬になりうることが示された。

以上の研究結果について、主査および副査の教授より、①本研究における AST-120 投与量の妥当性、②CKD マウスの最大酸素摂取量、③本研究の臨床応用の可能性、④インドキシル硫酸－酸化ストレスとミトコンドリア生合成の因果関係、⑤CKD マウスの骨格筋におけるミトコンドリアの数が減少している可能性及びその評価法、⑥*In vivo* の実験系における血漿中インドキシル硫酸濃度と *In vitro* の実験系で用いた濃度との関係、⑦他臓器におけるインドキシル硫酸の酸化ストレス・ミトコンドリアに対する作用、⑧腎垂全摘出で誘導される CKD の程度、⑨本研究における AST-120 の投与開始時期及び臨床使用との相違、⑩インドキシル硫酸の心筋に対する直接作用、などの質問を受けた。申請者は、それぞれの質問に対して自己の実験データや文献的考察に基づいて、概ね適切に返答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。