

研究助成 2015—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科
氏 名	悴田亮平
研究テーマ	メガリンを介した心腎連関機序とタンパク質代謝の関連

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【目的】

「動物性タンパク質(カゼイン)と植物性タンパク質(米タンパク質)の摂取において、それらの代謝産物が近位尿細管細胞(PTEC)および間質傷害の程度の違いに影響を及ぼし、さらに、動物性タンパク質は植物性タンパク質に比べてインドキシル硫酸などの血管内皮細胞傷害因子のPTECでの取込み・代謝および尿中への排出を妨げ、動脈硬化をより促進させる」という仮説を検証する。

【研究方法】

10週齢のアポE KOマウスに片腎摘出術を行い、2群に分けて、6週間カゼインを含む通常食の餌ないしカゼインの代わりに米タンパク質を含む餌(同一カロリー)を投与した。米タンパク質はアルカリ抽出法により米粉より作成した。大動脈を採取しSudan IV染色を行い、動脈硬化病変を検討した。血漿中のインドキシル硫酸をLC/MS/MSにより測定した。血漿をPEG(polyethylene glycol)沈殿法によりApoB分画を除いたHDL含有血漿(HDL)を得た。ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)にTNF- α とともにこのHDLを6時間添加し、炎症性サイトカイン(MCP-1, IL-6, IL-1 β)の産生をreal time RT-PCRにて検討した。

【結果】

<結果 1>en-face SudanIV染色にて米タンパク質摂取群で通常食と比較して、動脈硬化病変が有意に抑制されていた(図)。

動脈硬化面積:米タンパク質群 0.28 ± 0.06 , カゼイン群 0.67 ± 0.15 mm², p=0.038 N=6,6

<結果 2>米タンパク質摂取群で血漿中のインドキシル硫酸が上昇していた。インドキシル硫酸産生に関わるトリプトファン摂取量が米タンパク質群において多かった。

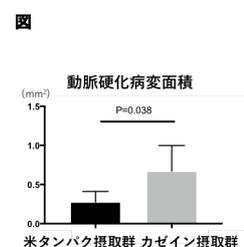
血漿中インドキシル硫酸:米タンパク質群 0.38 ± 0.06 , カゼイン群 0.16 ± 0.02

mg/dl, p<0.01 N=6,6, トリプトファン摂取量:米タンパク質群 6.87, カゼイン群 5.86 mg/day

<結果 3>HUVECにTNF- α とともにHDLを6時間添加したところ、炎症性サイトカインであるMCP-1, IL-6, IL-1 β の産生が米タンパク質摂取群で抑制されていた。

【研究成果】

米タンパク質(植物性タンパク質)の摂取は、通常食であるカゼイン(動物性タンパク質)と比較して、腎障害にとともなう動脈硬化病変を軽減した。しかし、血漿中のインドキシル硫酸は、米タンパク質摂取群で高値を示した。トリプトファンから腸内細菌により、インドキシル硫酸の前駆物質であるインドールが生成されるが、米タンパク質摂取群で高値だったためと考えられた。今後、生成過程の異なる他の尿毒物質の測定を検討する必要があると考えられる。一方で、HDLは、血管内皮細胞の維持、抗動脈硬化作用を有するとされる。申請者は慢性腎臓病患者において、その機能が失われ、血管内皮細胞の炎症を抑えるよりむしろ惹起することを報告している。米タンパク質摂取したマウスから得たHDLは、カゼインを摂取したマウスから得たHDLと比較して炎症性サイトカインの産生が抑制されていた。これらの結果から米タンパク質における腎障害に伴う動脈硬化の軽減にHDLの抗炎症作用が保持されていることが関与していると考えられた。CKDによる動脈硬化に対し、栄養からの治療介入が有効である可能性が示唆された。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016.11.15-20	American Society of Nephrology Annual Meeting Kidney Week 2016.Chicago,IL Ryohei Kaseda, Yohei Tsuchida, Jianyong Zhong, Ichiei Narita, Talat
2	2016.6.10-12	第 61 回 日本透析医学会学術集会・総会 大阪府 大阪市 恠田亮平, 細島康宏, 土田陽平, 斎藤亮彦, Valentina Kon, 成田一衛: レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の血液透析患者(HD)HDL
3	2015.11.3-8	American Society of Nephrology Annual Meeting Kidney Week 2015. San Diego,CA Ryohei Kaseda, Michihiro hosojima, Toshiko Murayama, Akihiko
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2017.10.31-11.5	American Society of Nephrology Annual Meeting Kidney Week 2017. New Orleans, LA Plant versus animal protein improves anti-inflammatory effects of HDL and lessens CKD-induced atherosclerosis として発表予定
2		
3		
4		