

研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所属	熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学
氏 名	荒木 智
研究テーマ	腸-脳連関を用いた新規腎不全治療法の開発

- ・ 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）

【研究の目的】

腸管上皮の AMPK を活性化することにより腸管の求心性神経を介して脳の孤束核を活性化し、迷走神経の活動が亢進することが報告されている。また迷走神経刺激が抗炎症効果を有することも知られている。本研究の目的は AMPK 活性化効果を有するトレハロースの経口投与が腸-脳-迷走神経を介して腎保護効果をもたらすという仮説を検証し、新たな腎不全治療の開発につなげることである。

【研究手法】

野生型マウスに対して、片側尿管結紮モデルを作成し、マルトース投与群、トレハロース投与群(それぞれ 3g/kg/日 経口投与)に分け、1 週間後に両側腎臓を回収し、重量を比較した。さらに RT-PCR 法による線維化、炎症性サイトカインの発現を比較検討した

【研究成果】

マルトースおよびトレハロース投与群間で投与後の血糖値上昇に差は認めなかった。さらに腸管上皮の AMPK 活性化作用を両群で比較したところ、トレハロース群で有意に腸管上皮のリン酸化 AMPK が増加することを見出した。引き続き、トレハロース投与が腎保護効果を有するか検証するため、片側尿管結紮モデル(UUO)を作成した。UUO により病側腎は水腎症となり腎実質は菲薄化するが、トレハロース投与群ではマルトース投与群に比較し、病側/健側腎重量の低下が有意に抑制されることを見出した。さらに RT-PCR による腎の線維化および炎症性サイトカイン発現レベルの評価を行ったところ、病側腎で発現が亢進した Collagen typeI や Fibronectin の発現がトレハロース投与群において有意に抑制されていた。

またこの腎保護効果が他の臓器での障害でも見られるかどうか検証するために、冠動脈左前下行枝を永久結紮することによって心筋梗塞モデルを作成した。手術 3 日目にトレハロースおよびマルトース投与群へ振り分け経口投与を行った。投与開始 2 週間後に心エコーによる心機能評価を行ったところ、トレハロース投与群ではマルトース投与群と比較し左室短縮率の低下が有意に抑制されることを見出した。

これらの臓器保護効果が仮説の通り迷走神経を介したものであるかどうかを検証するために、横隔膜レベルで副交感神経を切除し、その後に UUO モデルを作成し、マルトースもしくはトレハロースを投与した。副交感遮断によりトレハロースで見られた腎菲薄化抑制効果が完全に消失することを見出した。

以上よりトレハロースは副交感神経を介した腎保護効果を有することが示唆された。トレハロースの経口摂取は腎不全患者における新たな食事療法となる可能性を有していると考えられる。

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		該当なし
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	令和 2 年 3 月	Kidney international
2		
3		
4		