

Exercise-mediated Irisin secretion could inhibit renal injury by attenuating kidney endothelial injury in a CKD model mouse

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2024-06-14 キーワード: 作成者: 大熊, 輝之 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003601

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	大熊 輝之
論文題名	Exercise-mediated Irisin secretion could inhibit renal injury by attenuating kidney endothelial injury in a CKD model mouse		
	運動によるIrisin分泌は、CKDモデルマウスの内皮障害を抑制することにより、腎障害を抑制する可能性がある。		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】サルコペニアの有病率は慢性腎臓病 (CKD) 患者で特に高い。また、サルコペニアは運動量の低下だけでなく、心血管疾患とも密接に関連していることが報告されている。運動により骨格筋から分泌されるマイオカインの1つであるIrisinは、内皮機能の維持に重要な役割を果たすことが知られており、サルコペニアだけでなくCKD状態でも減少し、動脈硬化性血管疾患の発症に寄与することが報告されている。我々は、尿毒症性サルコペニア患者におけるIrisinの低下が、内皮傷害の一因となり、その結果、CVDおよび腎障害の進行につながる可能性があると考えた。そこで本研究では、CKDモデルマウスにおけるIrisinの動態と、尿毒症性サルコペニア患者の治療薬としての可能性について検討した。

【方法】5/6腎摘出(CKDモデル)マウスにおけるIrisinの動態及び血管障害や腎障害との関連、運動介入の影響を検証した。マウスは4群に分け、A) sham群、B) sham+運動 (EX) 群、C) CKD群、D) CKD+EX群に分け、EX群には10週間運動介入を行った。血清Irisin、骨格筋におけるFNDC5 (Irisinの前駆体) の発現量、血清クレアチニン、筋肉量、握力を測定し、PAS染色およびグリコカリックス染色により腎病変、特に内皮障害の評価を行った。

【結果】CKDモデルマウスの骨格筋では、観察期間においては筋肉量と握力には変化がなかったが、Irisinの前駆物質であるFNDC5の発現量がsham群と比較して有意に減少していた。一方、CKDモデルマウスでは、血清Irisin値の低下とともに、グリコカリックス染色で評価した糸球体内皮の脱落と糸球体の硬化が観察された。運動介入は、CKDモデルマウスのFNDC5発現および血清Irisin値を改善するだけでなく、eNOSの低下を改善し糸球体内皮障害を抑制することで進行性の腎機能障害を抑制した。

【考察】本研究で明らかになったことは、1) CKDモデルにおいて、FNDC5の発現レベルおよび血清Irisin値が著しく低下していたこと、2) 運動介入により、CKDモデルにおいて、対照群と同様にFNDC5の発現および血清Irisin値が上昇したこと、3) 運動介入により、CKDモデルにおいて、内皮障害が改善されただけでなく、腎機能低下の進行も抑制されたことである。本研究では、Irisinと内皮障害や腎機能回復との直接的な因果関係を明らかにすることはできなかったが、これが本研究の限界である。しかし、CKDに対する内皮機能の保護作用に加えて、Irisinが内皮保護作用を発揮することが報告されており、尿毒症性サルコペニアにおけるIrisinの減少が心腎症候群の病態の一因である可能性があり、運動介入を介したIrisin分泌が内皮保護作用を発揮し、CKDにおける腎機能保持に関与している可能性がある。現在、IrisinとCKDにおける内皮機能障害との直接的な関係を探るためにFNDC5ノックアウトマウスを用いた更なる研究、およびIrisinの投与の効果調べる実験を検討中である。