

前より指摘されており、その機序としては、アルドステロンによる血中 K 低下、酸化ストレス、炎症を介した間接的なものの他、アルドステロンがインスリン標的臓器の IRS-1 発現を低下させることによりインスリン感受性を低下させる直接的な機

序も想定されている。ただし、本研究は横断研究のみであるため、今後はアルドステロンブロッカーを用いた介入試験を予定している。

インスリン抵抗性は、それ自体で高血圧、高脂血症、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（以下 RAA 系）および交感神経系の活性亢進、酸化ストレスの増大を介して臓器障害を引き起こすことが知られているが、本研究対象である CKD における IR に関しても同様な病態が予想される。つまり、CKD では、その進行にともない IR が引き起こされ、その IR がさらに CKD を進行させるという悪循環が形成されている可能性が示唆される。またこの RIRs が心腎連関の基盤病態となっている可能性も示唆される。RIR s の病態を解明しその治療を行うことで、CKD の進行を抑え、さらには CKD に伴う心血管イベントを抑制することが出来る可能性が示唆される。その RIR s の臓器障害の 1 つとして、本研究でしめした IRI と ≥ 1 MG の関連は、インスリンの尿細管障害を示唆するデータである。今後は、PPAR α アゴニスト投与による介入試験を予定している。

E. 結論

CKD においては、IR が存在し、その発生機序にアルドステロンが関与している可能性が示唆された。さらに CKD における高インスリン血症は、尿細管障害を引き起こし、CKD の進行に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

脇野修、他；慢性腎臓病（CKD）に伴うインスリン抵抗性（IR）におけるアルドステロンの役割、
大津、日本高血圧学会、2009 年

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

腎性インスリン抵抗性症候群におけるアルドステロンブロッカーの効果に関する研究

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 水口 斉
慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 脇野 修

研究要旨 慢性腎臓病（CKD）にはインスリン抵抗性（IR）が存在し、Renal Insulin Resistance Syndrome（RIRs, 腎性インスリン抵抗性症候群）と呼ばれるが、その発症機序及び臨床的意義は明らかではない。我々は、すでに横断研究にて、RIRsの発症機序にアルドステロンが関与している可能性を示唆するデータを得ている。今回、当院腎臓内科外来通院中の患者（n=6）に対しアルドステロンブロッカーであるスピロラクトン投与を施行した。スピロラクトン投与にて血清K値の上昇を認めず、CKD患者のIRは有意に改善した。

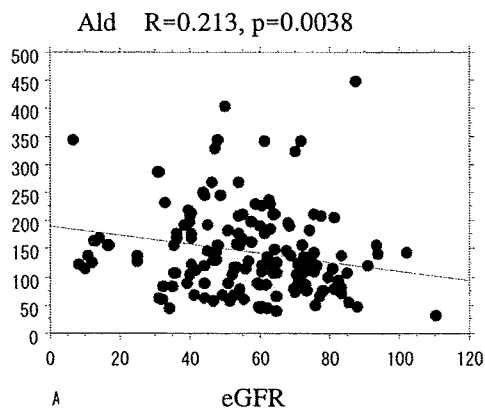
A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）にはインスリン抵抗性（IR）が存在し、Renal Insulin Resistance Syndrome（RIRs, 腎性インスリン抵抗性症候群）と呼ばれるが、その発症機序及び臨床的意義は明らかではない。我々は、すでに当院腎臓内科外来通院中のCKD患者に対して行った横断研究にて、CKDステージが進行するに従い、血中アルドステロン値が上昇すること（図1）、さらにHOMA-IRと血中アルドステロン値には正の相関を認めること（図2）を確認している。以上のデータにより、CKDではステージが進行するに従い血中アルドステロン値が上昇し、そのアルドステロンがインスリン抵抗性を引き起こす可能性が示唆される。今回の研究目的は、CKD患者に対してアルドステロンブロッカーを用いた介入試験を行うことにより、CKD患者のIRを抑制することが出来るか検討することである。

図1

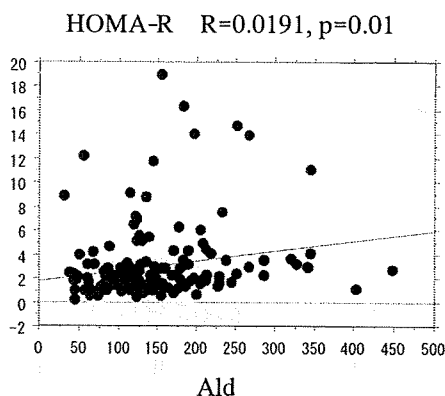
	HOMA-IR	Ald(pg/ml)
CKDstage1	2.17	131.5
CKDstage2	2.63	130.8
CKDstage3	3.00*	156.2
CKDstage4/5	5.06**	168.2

*;p<0.05 vs. stage 1 **;p<0.01 vs. stage 1



CKD ステージが進行するに従い血中アルドステロン値は有意に上昇している

図 2

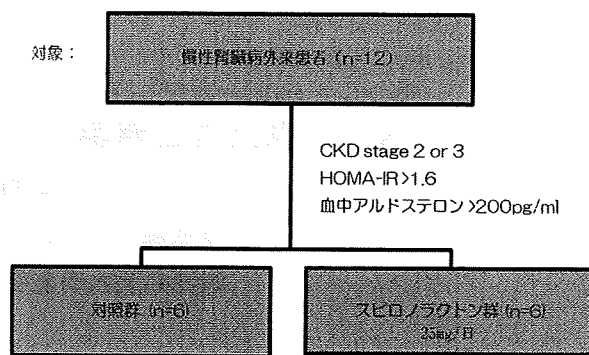


HOMA-IR は血中アルドステロン値と有意な正の相関を認めている。

B. 研究方法

対象は当院腎臓病外来患者 12 名、対象患者は、CKDstage2~3、HOMA-IR>1.6、血中アルドステロン値>200pg/ml の全てを満たすという条件で選定した。対象患者 12 名を無作為に 2 グループに分配し、1 グループに対してはアルドステロンブロッカーであるスピロノラクトン 25mg/日の投与、もう 1 グループは対象群として、4 ヶ月後の検査データを比較した (図 3)。

図 3



4 ヶ月後: HOMA-IR、血清K値の評価

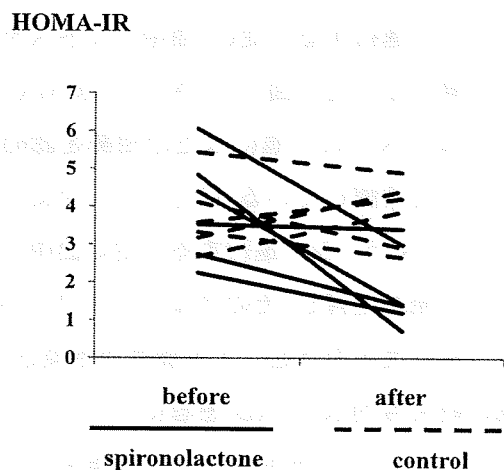
C. 研究結果

スピロノラクトン投与群と、対象群間に年齢、BMI、血圧、脂質代謝マーカー、血清カリウム HOMA-IR を含めたパラメーターに有意差は認められなかった。内服薬に関しても 2 群間に有意さは認められなかった。

スピロノラクトン投与開始 4 ヶ月後の HOMA-IR を比較したところ、血清カリウム値の上昇を伴うことなく、HOMA-IR の有意な改善を認めた。(図 4)

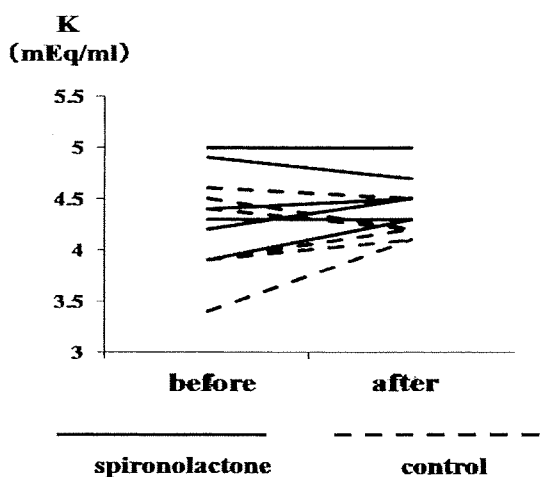
図 4

スピロノラクトン投与前後の HOMA-IR の変化



スピロノラクトン投与前後の血清カリウムの変

化



D. 考察

CKD に伴う IR は以前より指摘されており、Renal Insulin Resistance Syndrome (RIRs, 腎性インスリン抵抗性症候群) と呼ばれるが、その発症機序及び臨床的意義は明らかにされていなかった。IR はそれ自体で高血圧、高脂血症、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (以下 RAA 系) および交感神経系の活性亢進、酸化ストレスの増大を介して臓器障害を引き起こすことが知られており、CKD 進行の悪循環および、CKD 患者における心血管イベントを惹起する基盤病態である可能性が示唆される。以上より CKD 患者の管理に関して、RIRs の発生機序を解明することは、CKD の進行を抑制し、CKD 患者の心血管イベントを減らすために大変重要なことであると考えられる。

本研究は、横断研究で示唆された、CKD での IR の発生機序すなわち、CKD の進行に伴い血中アルドステロン値が上昇し、アルドステロンが IR を引き起こすという仮説を支持するデータである。さらに CKD の IR を抑制するという意味で、今後の CKD 患者の治療戦略として直接的にアル

ドステロンブロッカーの投与が有効である可能性が示唆される。CKD の進行にともなうアルドステロン血中濃度の上昇は、以前より指摘されており、その機序としては、血中 K 値の上昇および CKD 進行に伴うアルドステロン尿排泄の低下が考えられている。また、アルドステロンがインスリン抵抗性を増悪させることも以前より指摘されており、その機序としては、アルドステロンによる血中 K 低下、酸化ストレス、炎症を介した間接的なものの他、アルドステロンがインスリン標的臓器の IRS-1 発現を低下させることによりインスリン感受性を低下させる直接的な機序も想定されている。今後は、介入試験症例を増やすこと、またアルドステロンブロッカーによる HOMA-IR の改善作用のみならず、長期的な作用として臓器保護作用 (心血管イベントの検討、動脈硬化進行の検討、腎機能保護の検討) を年単位で評価する予定である。

E. 結論

CKD においては、IR が存在するが、その発生機序にはアルドステロンの関与が認められ、アルドステロンブロッカーであるスピロノラクトン投与にて RIRs を抑制することが可能であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

脇野修、他；慢性腎臓病 (CKD) に伴うインスリン抵抗性 (IR) におけるアルドステロンの役割、

大津、日本高血圧学会、2009年

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

腎性インスリン抵抗性症候群の発症機序に関する基礎的検討に関する研究

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 水口 齊

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 脇野 修

研究要旨 <背景>慢性腎臓病（CKD）では、早期よりインスリン抵抗性（IR）が存在する。一方内因性の一酸化窒素合成酵素阻害物質 ADMA（asymmetric dimethylarginine）も CKD 早期より上昇し、心血管合併症発症の仲介物質として重要である。CKD での IR の発生における ADMA の役割につき CKD モデルラットおよび脂肪細胞を用いて検討した。<方法>5 週齢の SD ラットに腎臓摘出を施行しコントロール（C）群、1/2 腎摘群、5/6 腎摘群の 3 群を作成し、12 週間通常食にて飼育した。12 週後の血液生化学データ、耐糖能、分子生物学的変化を 3 群間で比較した。ADMA の血清濃度、組織濃度を ELISA 法で測定した。脂肪細胞を用いた検討では ADMA を 3T3L1-fibroblast が脂肪細胞に分化する過程で同時添加しその影響を検討した。<結果>3 群間に、血圧、体重、食事量の差は認めなかったが、腎摘群において血清クレアチニン値の軽度の上昇（C 群：0.33、1/2 腎摘群；0.43、5/6 腎摘群；0.50 mg/dl）、血清 ADMA 値、尿蛋白の有意な増加、そして OGTT およびインスリン負荷試験で有意な IR の増悪が認められた。臓器での IR をインスリン刺激後の腎臓、肝臓、筋肉、脂肪組織での Akt のリン酸化で検討したところ、脂肪組織のみで腎摘群において Akt のリン酸化の低下を認めた。組織の ADMA 濃度は脂肪組織においてのみ腎摘群で ADMA の上昇が認められた。3 群間に脂肪細胞のサイズに差は認められなかったが、腎摘群で白色脂肪組織重量の低下が認められた。さらに腎摘群の脂肪組織において PPAR γ の発現の低下が認められた。脂肪細胞を用いた検討では ADMA 投与にて PPAR γ が発現低下した。<結論>CKD においてはその初期より IR が存在し、発生機序に脂肪組織での IR の関与、ADMA 濃度の上昇が示唆された。また、CKD に ADMA による脂肪細胞の成熟異常が関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

インスリン抵抗性とはインスリン標的臓器におけるインスリンの生物作用が減弱下状と定義される。インスリン抵抗性の分子機構にはいくつかの報告があり、インスリン受容体自身、インスリン受容体前、インスリン受容体後の細胞内シグナ

ルの異常など様々な騎乗が報告されている。細胞内におけるインスリンシグナルの障害は最終的には細胞内へのブドウ糖の取り込みの障害となり、この障害を代償するために血液中のインスリン濃度は上昇する。細胞内のインスリンシグナルにはいくつかのものがあるが、もっとも知られてい

るのはPI-3 kinase (PI-3 キナーゼ)、Aktの経路である。この経路はインスリン特異的のものではなく、インスリン様成長因子 (IGF、insulin-like growth factor) も細胞に結合するとこの経路を活性化する。

臨床上多くの疾患においてインスリン抵抗性が合併する。腎不全、慢性腎臓病もその一つでありこの病態は腎性インスリン抵抗性症候群と呼ばれている。腎不全、更に進んだ尿毒症にけるインスリン抵抗性の発症についてはおいくつもの機序が報告されている。ビタミンD欠乏、2次性副甲状腺機能亢進症、エリスロポイエチンの欠乏、代謝性アシドーシス、さらにある種の尿毒素物質の存在などがその病因の候補とされている。さらに近年軽度から中等度の慢性腎臓病においてもすでにグルコースクランプ法でインスリン抵抗性が認められることが明らかにされた。その病因としてインスリン感受性を亢進させるアディポネクチン (adiponectin) の血中レベルが低下していることが指摘されている。腎不全におけるインスリン抵抗性についてはインスリン標的組織の低向光性が全身におけるインスリン抵抗性の確立に重要であることが明らかにされている。しかしながら、殿臓器のインスリン抵抗性が重要であるかは明らかにされていない。

これまで多くの血液中の液性因子、組織の局所因子がインスリン抵抗性に関与することが明らかにされている。アディポサイトカインは脂肪組織から分泌される因子で肥満、メタボリックシンドロームにおけるインスリン抵抗性の原因因子とされている。TNF α やIL-6などがその代表であり、これらはインスリン抵抗性を惹起する因子として、肥満、メタボリックシンドロームの病態形成に深くかかわっている。近年内因性の一酸化窒素

合成酵素阻害物質である asymmetrical dimethylarginine (ADMA) が脂肪細胞から分泌されることが明らかとなり、ADMA は adipocytokine であるということが認識されている。しかしながら腎不全の脂肪組織における ADMA の産生や、脂肪組織局所での ADMA レベルについての検討は明らかにされていない。

本研究ではラット 5/6 腎摘モデルを用い、腎不全におけるインスリン抵抗性の機序を明らかにする目的で各臓器におけるインスリン抵抗性を評価した。5/6 腎摘後のラットにおいては耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症が認められた。インスリンの静注後の各組織のインスリンシグナルの状況を検討したところ脂肪組織においてのみそのシグナルの減弱が認められていた。血液中および組織内の ADMA のレベルを検討したところ腎不全ラットで血液中の ADMA レベルは上昇しており、脂肪、腎臓、肝臓、筋肉の ADMA のレベルを検討すると、脂肪組織の ADMA レベルのみが腎不全において上昇していた。脂肪細胞の培養系を用いた検討では ADMA は脂肪細胞の分化を抑制することが明らかとなった。脂肪細胞の上昇した ADMA が脂肪細胞の分化を抑制しそれが脂肪組織のインスリン抵抗性を引き起こし、全身のインスリン抵抗性に寄与することが示唆された。

B. 研究方法

130g から 140g の 6 週齢の雄性 SD ラット (チャールス・リバー社、神奈川) を用い実験を行った。各々のラットを代謝ゲージで飼育標準の餌を与え、水は自由飲水とした。餌は 1 日 15g とり、0.38% のナトリウム、0.97% のカリウム、25.1% のタンパクを含有する。ラットを 2 群に分けグループ 1 にはシャム手術を施行したラット 6 匹、グル

ープ2には片腎を摘出したラット6匹、グループ3には5/6腎摘を施したラットを6匹実験に使用した。5/6腎摘は従来の報告どおりまず左腎を2/3摘出し、その1週間後に右腎を全摘した。その後12週間通常食にて飼育した。12週後の血圧、体重、血液生化学データ、蓄尿データ、耐糖能、分子生物学的変化を3群間で比較した。脂肪細胞を用いた検討としては3T3L1-fibroblastを脂肪細胞に分化させる過程で、心腎関連仲介物質であるADMAを同時添加し、脂肪細胞分化に対する影響を解析した。

C. 研究結果

ラットのデータ

収縮期血圧、体重はsham、1/2腎摘群、5/6腎摘群に有意差を認めなかった(図1)。採血、検尿のデータをまとめたものを表1に示す。血清クレアチニン、尿蛋白は1/2腎摘、5/6腎摘にて有意に上昇傾向であり、CKDモデルラットとして適切であると考えられた。血糖値は有意ではなかったが、5/6腎摘群でやや低下しておりました。血中インスリン濃度は、1/2腎摘群、5/6腎摘群にて有意に上昇傾向であった。脂質マーカーはTCでは1/2、5/6と上昇傾向であったが、TG、LDL-Cとともに有意差は認めなかった。アディポネクチンは3群間に有意差を認めなかった。各群のOGTTとITTのデータを図2および図3に示す。OGTTでは5/6腎摘群、1/2腎摘群において有意な耐糖能異常を認めた。またITTでは、15分値にて有意なインスリン抵抗性を認めている。

インスリン標的臓器におけるインスリンシグナルの解析

インスリン抵抗性がCKD動物にて認められる

ことが確認されたが、どの臓器によってインスリン抵抗性が引き起こされているか検討した。インスリン標的臓器である、筋肉、肝臓、脂肪、腎臓、にてphospho-Aktの発現を確認したが、脂肪のみにてその発現が低下していた。このことより、CKDの脂肪組織では、インスリンシグナルの低下が起こっている可能性が示唆された(図4)。インスリンシグナルの低下を認める原因として、インスリンレセプターの発現を確認したが、腎不全にてインスリン受容体の発現の変化は認められなかった(図5)。セリンリン酸化IRS-1の発現も確認しましたが、脂肪組織にてコントロール群・1/2腎摘群・5/6腎摘群に明らかな変化は認めなかった(図6)。以上よりCKDにおいて、肝臓、筋組織、腎臓ではインスリンシグナル伝達の異常は認めておりませんが、脂肪組織ではIRS-1セリンリン酸化、インスリンレセプター発現低下以外の何らかの原因でAktのリン酸化障害が起こり、糖代謝障害が起こっていると考えられた(図7)。

CKDラットにおける脂肪組織の解析

CKDモデルラットにおいて早期CKDでインスリン抵抗性が認められ、さらにCKDでは、脂肪組織において選択的にインスリンシグナルが減弱していることが確認されたが、それでは、インスリンシグナルの減弱が認められる脂肪組織はどのようなかにつき検討した。まず脂肪組織の重量を検討しましたが、腎不全群の精巣上体脂肪組織、腎周囲脂肪組織双方で有意な脂肪重量の低下を認めた(図8)。CKD脂肪組織におけるアディポサイトカインのRT-PCRの結果ですが、アディポネクチン、レプチン、TNF α ともに有意な変化を認めなかった(図9)。脂肪組織の組織所見

では、腎不全群にて脂肪細胞のサイズの低下を認める印象を受け、脂肪細胞直径を比較したところ、CKD 群での有意な脂肪細胞直径低下を認めた (図 10)。さらに脂肪細胞のサイズの分布を検討したが、コントロール群では直径が 75~90 μ m の細胞がもっとも多かったが、2 分の 1 腎摘群、6 分の 5 腎摘群では 75~90 μ m の細胞が減少し、60~75、45~60 の細胞の割合が増加していることがわかった (図 11)。そこで、我々は CKD において脂肪細胞の分化成熟異常が起こっているのでは考えた。図 12 に *in vitro* での、3T3L1 細胞の脂肪細胞への分化過程をあらわす。脂肪細胞への分化は、まず CEBP α 、CEBP β の上昇が起こり、その後 CEBP δ 、PPAR γ の上昇が起こることにより完成され、PPAR γ は脂肪細胞への分化に不可欠なものと考えられている。脂肪組織の PPAR γ をリアルタイム PCR で解析したところ、図 13 の様に腎不全群にて有意な発現の低下を認めました。以上より、CKD においては脂肪細胞の分化成熟異常により、脂肪細胞の機能障害が起こり、インスリンシグナルの減弱、インスリン抵抗性が惹起されている可能性が示唆された。CKD にて脂肪組織の成熟異常を示唆するデータをも一つ示す。図 14 のように腎不全への高脂肪食負荷では、腎不全群にて有意な体重の低下、脂肪重量の低下を認めた。組織所見としましては、1/2 腎摘群、5/6 腎摘群にて脂肪細胞肥大の著明な抑制が認められ、その変化は通常食での比較よりも顕著であった (図 15)。

脂肪組織における ADMA の役割

腎不全ではどの物質が脂肪細胞の分化異常を引き起こしているかを次に検討した。我々は CKD

における、心血管合併症発症の仲介物質 ADMA (asymmetric dimethylarginine) に注目し、ADMA の脂肪細胞に与える影響を検討した。ADMA の合成酵素・分解酵素がすべて脂肪細胞に発現していることより、ADMA は近年 adipocytokine としても注目されている。各群の血中 ADMA 濃度を測定したのですが、コントロール群と 5/6 腎摘群に有意差を認めるものの、コントロール群と 1/2 腎摘群では有意差は認めなかった (図 16)。次に各組織の ADMA 濃度を測定したが、脂肪組織での ADMA 濃度の有意な上昇が認められた (図 17)。この結果は脂肪組織特異的にインスリン抵抗性をきたす説明になりうると考えられた。

脂肪細胞を用いた検討

脂肪細胞の培養系でこの事実を再現した。すなわち *in vitro* で ADMA 投与による脂肪細胞の分化障害を PPAR γ の発現で評価したところ、ADMA 群にて有意な PPAR γ の発現低下を認めた (図 18)。さらに ADMA とは、逆の効果をも有すると考えられる cGMP 投与により、脂肪細胞 PPAR γ の発現は上昇した (図 19)。

考察

本研究では軽度の CKD においても全身のインスリン抵抗性が生じており、その原因として脂肪組織の成熟障害にある可能性が示唆された。インスリンは全身の糖および脂質代謝の主たる調節因子であるが骨格筋における糖利用が全身の糖利用の 70-90% を占めることが、脂肪における糖の取り込み、そしてエネルギー貯蔵の役割も重要である。このことは脂肪組織特異的なインスリン受容体欠損マウスのデータや臨床的に脂肪委縮症

における耐糖能異常や肥満の糖代謝異常から充分考えられる。

D. 考察

CKD においては、その初期よりインスリン抵抗性が存在し、発生機序に脂肪組織でのインスリン抵抗性の関与が示唆された。また、CKD におけるインスリン抵抗性には ADMA の影響と思われる脂肪細胞の成熟異常が関与する可能性が示唆された。脂肪組織においてインスリンシグナル伝達を抑制する因子として我々は内因性の一酸化酵素合成酵素阻害物質である ADMA に注目した。我々のデータにおいては ADMA は 5/5 腎摘ラットの脂肪組織局所においてのみ上昇しておりこのことは 5/6 腎摘ラットの脂肪組織においてのみインスリンシグナルが減弱させる起因物質となりうると考えられたからである。本研究における脂肪組織における ADMA 濃度は 10.9 nmol/g タンパクであり、過去の報告の心臓組織局所における濃度 50.9nmol/g タンパクに匹敵する値である。さらに我々の予備データにおいては今回 *in vitro* で用いた ADMA 濃度 100mM を脂肪細胞に添加するとその後 ADMA は細胞内に取り込まれ、細胞内の ADMA 濃度は数 nmol/g タンパクのレベルとなり、したがってこのレベルの ADMA は充分インスリンシグナルを減弱させうることが想定される。

ADMA は様々な組織において産生され、その細胞内濃度は主に産生と分解により調節される。前者をつかさどるものが PRMT (protein methyltransferase) であり、PRMT はアイソフォームが 1 から 7 存在する。後者をつかさどるものが DDAH (dimethylarginine dimethylaminohydrolase) であり、DDAH1 および DDAH2 の 2 つのアイソ

フォームが存在する。近年ヒトの脂肪組織における PRMT および DDAH の発現に関する検討が報告され、ADMA は脂肪組織内で合成されることが明らかとなっている。腎不全の脂肪組織内における ADMA の上昇に DDAH か PRMT のどのアイソフォームが関与するかが今後の検討課題である。

インスリンシグナルの減弱の意義を検討する目的で我々はまず腎不全脂肪組織におけるグルコーストランスポーター (glucose transporter、Glut) の発現を検討した。その結果 Glut1 および Glut4 の発現がともに腎不全ラットの脂肪組織において低下していることが明らかとなった。インスリンによる Glut の発現や活性調節については様々なメカニズムが提唱されているが転写レベルの調節も報告されている。脂肪組織における Glut の発現低下は脂肪組織における糖取り込みの低下を引き起こす。これが全身のインスリンによる血糖低下作用の低下に寄与しうることは、脂肪組織特異的インスリン受容体欠損マウスが耐糖能異常を引き起こすことより明らかである。

つぎに我々は脂肪組織の成熟障害に着目した。インスリンは脂肪組織の分化を誘導する因子として重要であり、*in vitro* での分化誘導因子として用いられている。したがって腎不全ラットにおいては脂肪組織の分化異常が生じていることが想定される。我々のデータでは 5/6 腎摘ラットの脂肪細胞の径は小さく小型の細胞の割合が多いことが明らかとなった。この小型脂肪細胞が全身のインスリン抵抗性や全身の脂質代謝にどのような影響を及ぼすかは今後の研究課題である。

E. 結論

CKD においてはその初期よりインスリン抵抗性

が存在し、発生機序に脂肪組織での IR の関与が示唆された。また、CKD におけるインスリン抵抗性には ADMA の影響と思われる脂肪細胞の成熟異常が関与する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

水口斉、他；慢性腎臓病に伴うインスリン抵抗性における ADMA の役割。平成 21 年日本腎臓学会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

图 1

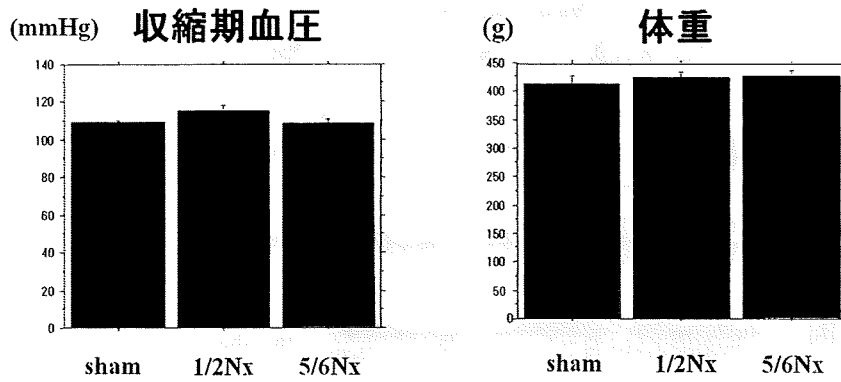


表 1

	Sham	1/2Nx	5/6Nx
TP (g/dl)	5.9±0.25	6±0.07	5.8±0.07
Alb(g/dl)	3.8±0.22	3.9±0.10	3.7±0.07
Creatinine(mg/dl)	0.32±0.014	0.43±0.015**	0.50±0.023**
FBS(mg/dl)	151±16.1	152±18.3	135±14.3
TG(mg/dl)	44.5±11.3	32±4.4	44.8±12.1
TC(mg/dl)	61.1±7.36	65.3±5.92	70.4±5.39
LDL-C(mg/dl)	9.0±0.85	8.7±0.57	9.6±0.10
Renin 活性 (ng/ml/hour)	13.1±1.39	7.4±0.53*	6.3±0.11*
Aldo(pg/ml)	213±23.0	244±28.6	166±18.1
Fasting Insulin(ng/ml)	1.30±0.073	1.51±0.093*	2.02±1.37*
尿蛋白(mg/day)	8.8±0.43	10.2±0.54*	16.9±1.60*
Adiponectin(ng/ml)	1214±208	1259±250	1161±152

图 2

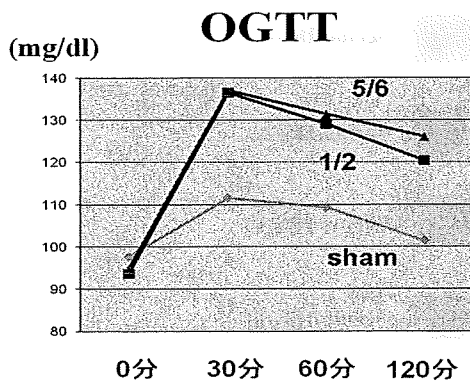


图 3

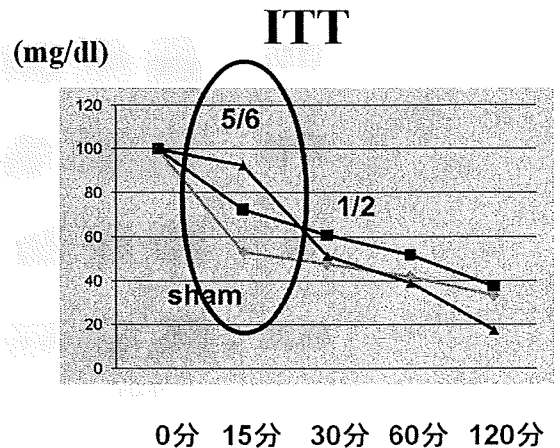


図 4

インスリン標的臓器における インスリン刺激15分後のAktリン酸化

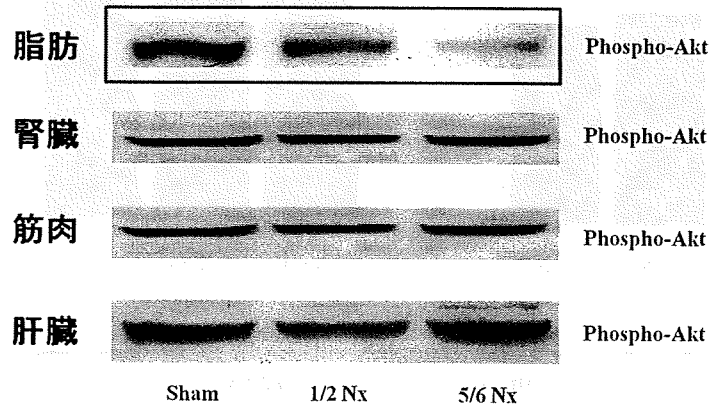


図 5

インスリン受容体βの組織別発現

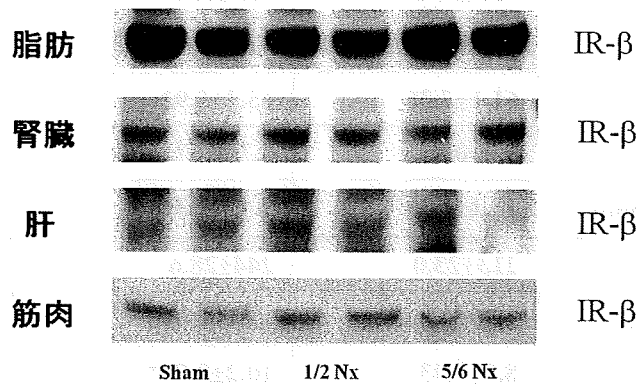


図 6

セリンリン酸化IRS-1の組織別発現

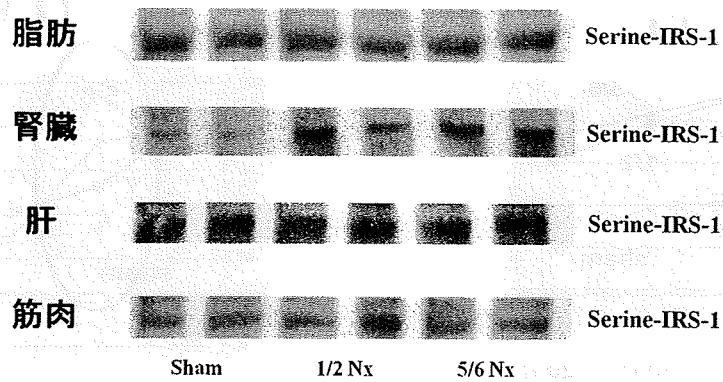


図 7

インスリン標的組織におけるインスリンシグナル

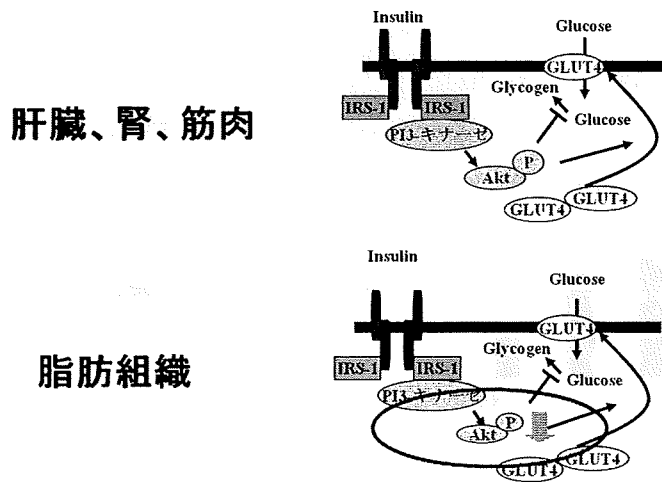
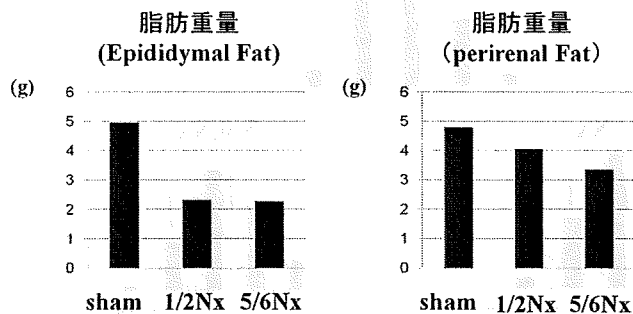


図 8

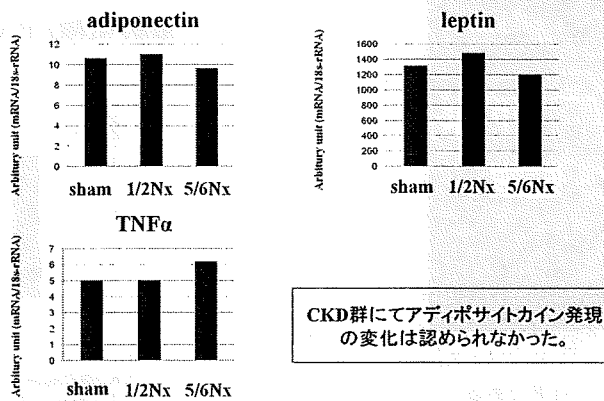
脂肪組織重量



CKD群で有意に脂肪重量の低下を認めた。

脂肪組織leptin、adiponectin、TNF α の発現

図 9



CKD群にてアディポサイトカイン発現の変化は認められなかった。

図 1 0

脂肪細胞組織所見と脂肪細胞直径

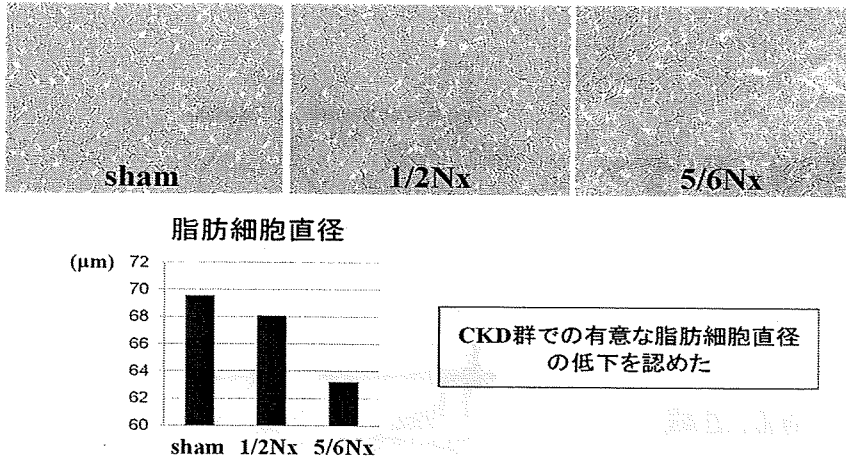
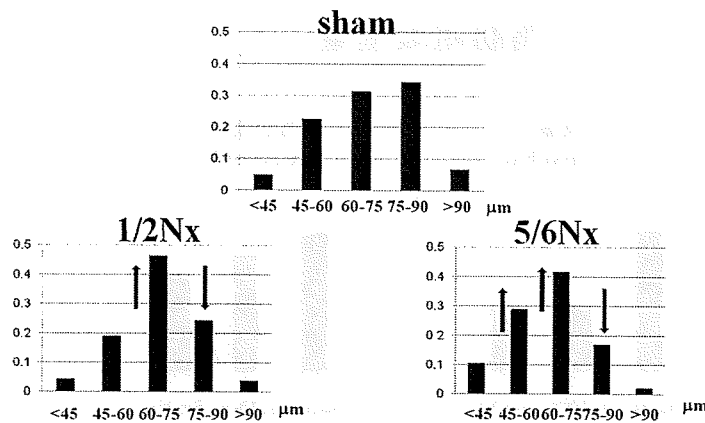


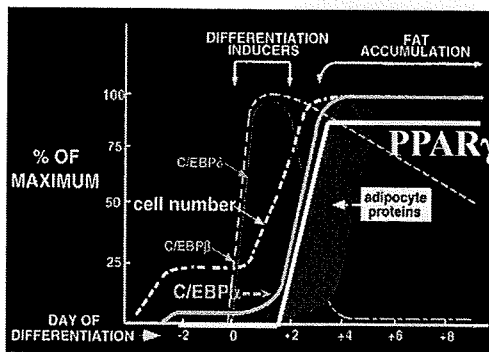
図 1 1

脂肪細胞の大きさの分布



脂肪細胞の分化、成熟異常が示唆される。

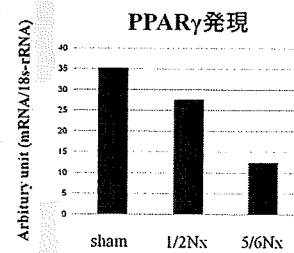
図 1 2



PPAR γ は脂肪細胞への分化に不可欠である。

図 1 3

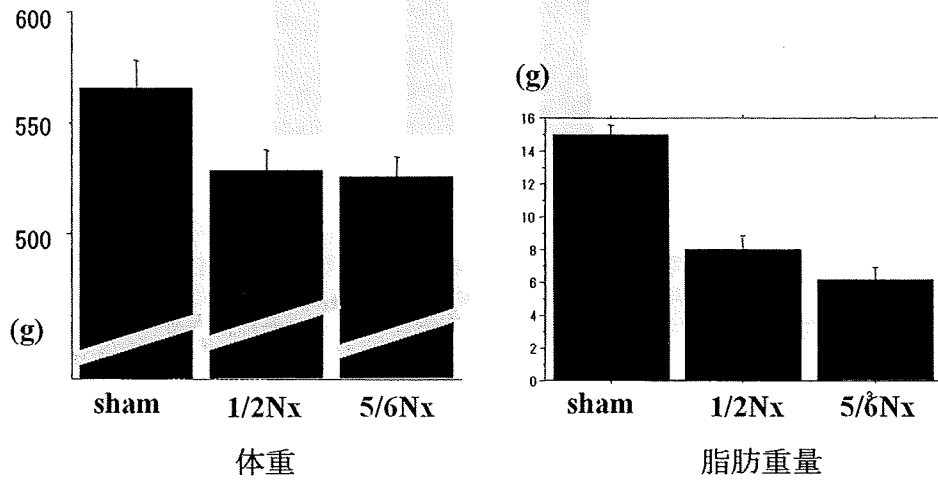
脂肪組織 PPAR γ 、RT-PCR結果



CKD脂肪組織でのPPAR γ 発現の低下を認め脂肪細胞の分化、成熟異常が示唆された。

図 1 4

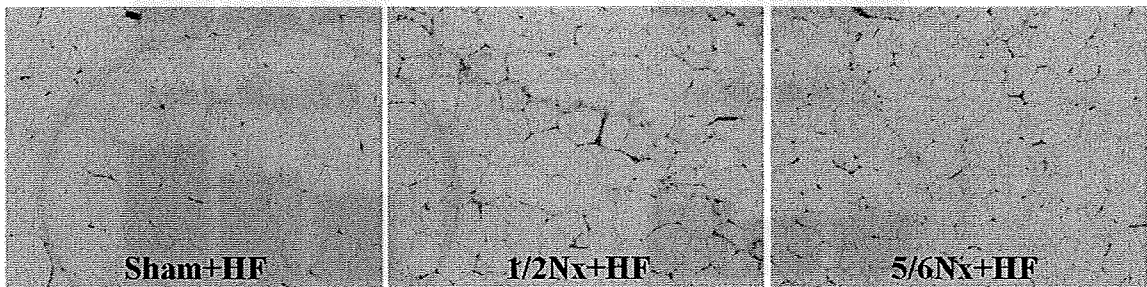
脂肪細胞、脂肪組織成熟異常を示唆するデータ CKDラットに対する高脂肪負荷(1ヶ月)



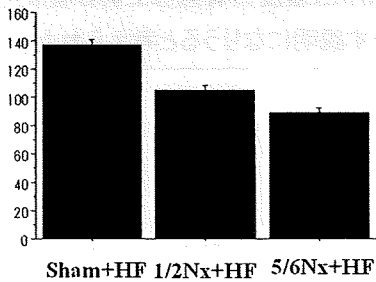
早期CKDは高脂肪食でも体重増加しない。脂肪重量が増加しない

図 1 5

高脂肪食 (HF) 負荷CKDラットの脂肪組織所見



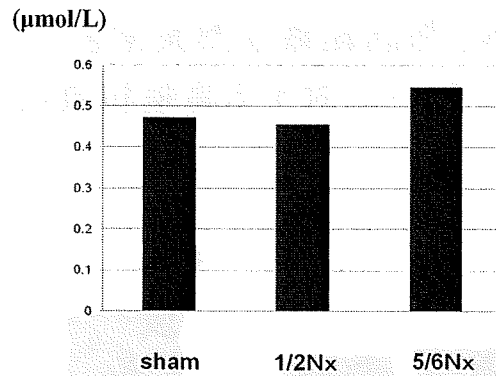
脂肪細胞直径



HF負荷CKDラットでは、脂肪細胞肥大の抑制が認められる。

図 16

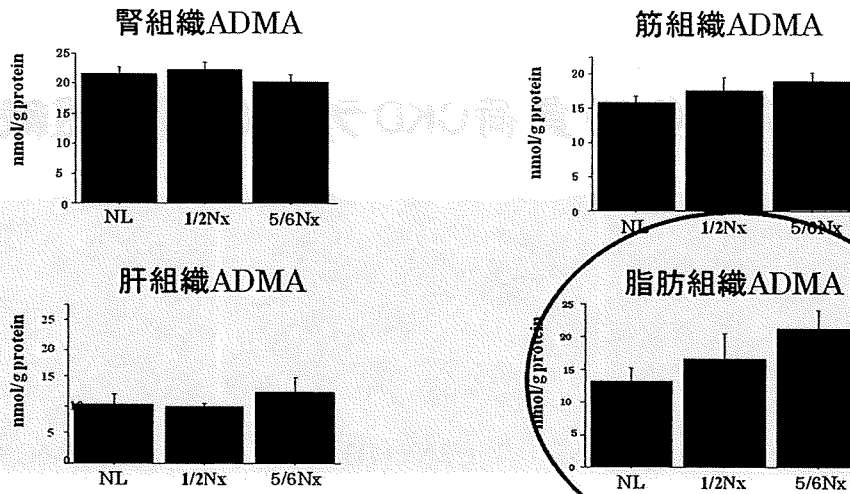
血中ADMA濃度



CKDラットの血中ADMAはコントロール群と5/6腎摘群に有意差を認めるものの、コントロール群と1/2腎摘群では有意差は認めなかった。

図 17

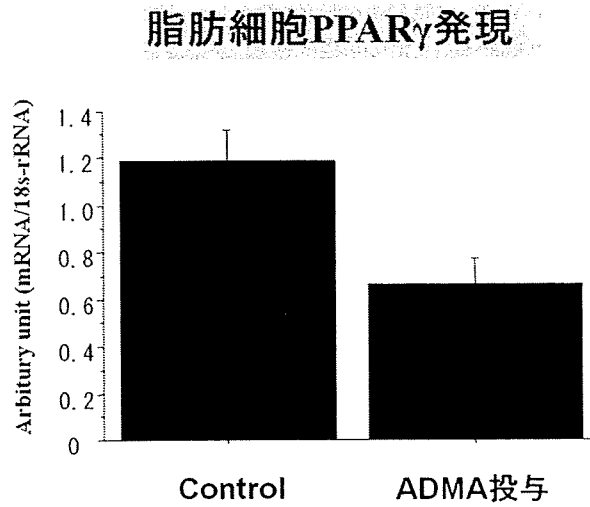
組織ADMA濃度



脂肪組織のみにおいてCKDの進行に伴い組織ADMA濃度の有意な上昇が認められた。
脂肪組織特異的にインスリン抵抗性をきたす説明になりうると考えられた。

図 1 8

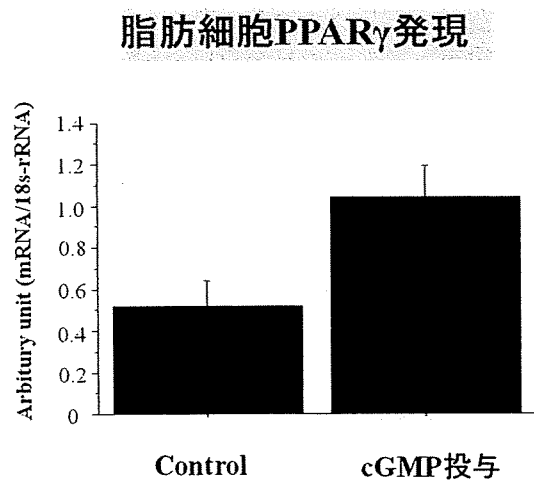
ADMA投与による脂肪細胞分化障害



脂肪細胞分化過程へのADMA投与にてPPAR γ 発現の低下が認められた。

図 1 9

cGMP投与による脂肪細胞分化の促進



脂肪細胞分化過程へのcGMP投与にてPPAR γ 発現の上昇が認められた。

III. 研究成果の刊行に関する一覧

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wakino S, Imai E, Yoshioka K, Kamayachi T, Minakuchi H, Hayashi K, Inamoto H, Itoh H	Clinical importance of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> nosocomial pneumonia due to its high mortality in hemodialysis patients.	Ther Apher Dial	13(3)	193-198	2009
Washida N, Wakino S, Hayashi K, Kuwahara T, Itoh H.	Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Predicts Silent Cerebrovascular Diseases in Patients with End-Stage Renal Diseases.	J Atheroscler Thromb	17(2)	165-172	2010
Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, Tatematsu S, Hara Y, Minakuchi H, Sueyasu K, Washida N, Tokuyama H, Tzukerman M, Skorecki K, Hayashi K, Itoh H	Kidney-specific overexpression of Sirt1 protects against acute kidney injury by retaining peroxisome function.	J Biol Chem	285	13045-13056	2010
脇野修, 伊藤裕	難治疾患 未解明の研究課題と治療への挑戦 メタボリックドミノと心腎連関「腎性インスリン抵抗性症候群」の意義	実験医学	27 巻 11 号	1785-1793	2009
脇野修, 伊藤裕	【腎疾患の实地臨床 腎疾患の多様な側面と医療連携のすすめかた】 腎疾患の实地臨床へのアプローチ(その3) 実地医家のための最新の腎臓病学 CKD の病態と医療連携のすすめかた 末期腎不全の治療方針と医療連携を含む	Medical Practice	26 巻 10 号	1614-1627	2009
脇野 修	【腎臓のアンチエイジングとRASの関連を探る】 腎老化における酸化ストレスとRASの関連を探る	Angiotensin Research,	6 巻 4 号	227-233	2009
脇野修, 伊藤裕	PPAR γ アゴニスト; PPAR γ によるコレステロール逆転送賦活作用のメカニズムと抗動脈硬化作用	日本臨床	68 巻 2 号	217-223	2010