

## 慢性腎臓病が誘発するサルコペニアの分子機構解析 ～病態進展因子並びに診断マーカーとしての酸化型アルブミンの可能性～

医療薬学専攻 薬剤学分野 加藤 大雅

慢性腎臓病（CKD）は早期老化の表現型であり、高頻度で筋萎縮・筋力低下（サルコペニア）を合併する。超高齢社会を迎えた本邦においても、CKD が誘発するサルコペニア対策は喫緊の課題であるものの、その病態形成機構（腎筋連関）については未だ不明な点が多く、病態形成機序に基づいた新たな診断と治療戦略の開発が希求されている。近年、CKD が誘発する筋萎縮のトリガーとして、酸化ストレスの関与が注目されている。酸化ストレスは活性酸素種（ROS）に起因する酸化損傷力と抗酸化防御システムの均衡が崩れた状態を指し、筋細胞内での ROS 産生の増大は筋萎縮因子の誘導や慢性的な炎症を誘発する。そこで私は、CKD の進行に伴い血中濃度が上昇する尿毒症物質の 1 つである蛋白質過酸化物質（AOPPs）に着目した。AOPPs とは、CKD 病態下で上昇する ROS が好中球のミエルペルオキシターゼを介して次亜塩素酸（HOCl）を産生し、HOCl が血清蛋白質（主にアルブミン）を酸化することで生成する酸化損傷生成物である。本研究では、CKD が誘発するサルコペニアの分子機構解明を最終目標とし、その病態進展因子としての AOPPs の関与について検討した。

最初に臨床試験により血清 AOPPs 活性及びアルブミン酸化度（システイン付加アルブミン:Cys-albumin）と握力及び骨格筋量指数（SMI）の関係性を評価した。血清 AOPPs 活性は男女ともに握力及び SMI と有意な負の相関を示した。一方で、アルブミン酸化度は握力と有意な負の相関を示し、SMI とは相関傾向を示した。

次に、AOPPs がサルコペニアの病態進展因子になるか否かについて検討した。まず、5/6 腎臓摘出 CKD マウスを用いて検討した結果、筋組織中 AOPPs 活性の上昇は筋萎縮因子である Atrogin-1 及び Myostatin 発現と正の相関を示した。そこで AOPPs による筋萎縮機構を解明すべく、C2C12 筋芽細胞を用いて評価を行った。AOPPs は CD36/NADPH オキシダーゼ/ROS 経路を介して Atrogin-1、Myostatin 及び TNF- $\alpha$  発現を上昇させ、筋蛋白質分解系を亢進させた。また、AOPPs は筋分化因子である Myogenin 発現を抑制し、筋管形成を抑制した。さらに、AOPPs は PGC-1 $\alpha$  発現を低下させ、ミトコンドリア量とその機能を低下させることで ATP 産生量を抑制させることが明らかとなった。細胞実験の結果を *in vivo* で検証すべく、健常マウスに対して AOPPs 負荷実験を行った。AOPPs 負荷は筋線維径を低下させた。その際、トレッドミル試験及び wire hang test により筋持久力の低下が観察された。また、AOPPs 負荷マウスにおいても、骨格筋の Atrogin-1、Myostatin 及び TNF- $\alpha$  発現が上昇し、筋蛋白質分解系の亢進が認められた。加えて、Akt のリン酸化レベルが低下し、筋蛋白質合成系にも影響を与えることが示唆された。

本研究成果は、これまで未解明な点が多かった CKD 誘発サルコペニアの分子機構の一端を明らかにするとともに、診断マーカーや治療標的を提案するものであり、本病態に対する新たな治療戦略へ繋がることが期待される。