

運動誘発性急性腎傷害の機序と タヒボポリフェノールの作用についての検討

荻野目夏望^{1,2)}、矢田光一³⁾、馬 思慧¹⁾、鈴木克彦³⁾

1) 早稲田大学大学院 2) TBC グループ株式会社 3) 早稲田大学

【目的】

運動時や運動後の虚血・再灌流は運動誘発性急性腎傷害を誘発し、その発症メカニズムは炎症反応、酸化ストレス、小胞体ストレスの相互作用によると考えられている。*Tabebuia avellanedae* の内樹皮から抽出されるタヒボポリフェノール (TP) はその機能性が注目されており、抗炎症作用や抗酸化作用を有しているとの報告がある。したがって、TP は運動誘発性急性腎傷害に対し抑制作用を示す可能性がある。しかし、運動誘発性急性腎傷害に対する TP の予防効果についての検討はなされていない。そこで本研究は、運動誘発性急性腎傷害に対する TP の予防効果と作用機序について検討することを目的とした。

【方法】

実験動物として 8 週齢の C57BL/6 雄マウスを使用した。対照群・運動群・TP 投与群・TP 投与運動群の 4 群に分けた。TP 投与群と TP 投与運動群のマウスに運動開始 1 時間前に TP を 200mg/kg weight 経口投与した。運動群および TP 投与運動群のマウスは傾斜 7%、速度 10 m/min、15 m/min および 20 m/min で 15 分間走行させた後、24 m/min で疲労困憊に至るまでトレッドミル走を負荷した。疲労困憊運動直後、4 時間後、24 時間後に解剖を行った。腎傷害の指標としてクレアチニン (CRE)、尿素窒素 (BUN) の血中濃度に加え、腎臓の neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL) の mRNA をリアルタイム PCR で測定した。炎症関連指標として monocyte chemoattractant

protein 1 (MCP-1)、F4/80、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-10、小胞体ストレスの指標として 150kDa oxygen regulated protein (ORP150)、C/EBP homologous protein (CHOP)、caspase 12 の mRNA をリアルタイム PCR で測定した。

【結果】

疲労困憊運動直後に腎傷害指標の BUN、CRE、NGAL が上昇したが、TP 投与により BUN、CRE が低下した。また疲労困憊運動直後にマクロファージ特異的マーカーである F4/80 の mRNA が高値を示した。MCP-1 の mRNA 発現は疲労困憊運動直後に上昇したが、TP 投与で低下した。炎症性サイトカインの発現は疲労困憊運動直後に TNF- α 、IL-6、IL-1 β の mRNA の発現が低下したが、疲労困憊運動 4 時間後にはいずれも上昇した。抗炎症性サイトカインである IL-10 の mRNA の発現は疲労困憊運動直後に高値を示した。小胞体ストレス関連の遺伝子発現は疲労困憊運動直後で ORP150, CHOP, caspase12 の mRNA の発現上昇が認められ、疲労困憊運動 4 時間後では ORP150, CHOP の発現上昇が確認された。

【結論】

運動誘発性急性腎傷害の発症メカニズムに小胞体ストレスの関与が示唆された。TP はマクロファージや炎症性サイトカインの発現抑制を介して、運動誘発性急性腎傷害抑制作用を示した。