

## トピックス

## ビタミンEが腎機能に及ぼす影響について

### The effects of vitamin E on renal function

現在、世界の慢性腎臓病 (CKD) 有病率は世界総人口の約 10% であると言われている。CKD は、高血圧や加齢、糖尿病などの生活習慣病により惹起されるだけでなく、投薬や虚血再灌流障害によってもそのリスクが高まることが報告されている<sup>1)</sup>。CKD の症状が悪化すると貧血や脂質異常などの合併症を発症<sup>2)3)</sup>、さらに病状が進行して末期腎不全 (ESRD) と診断されると、腎移植または透析治療といった腎代替療法が必要となる。日本で行われる腎代替療法のはほとんどは血液透析治療であり、一般的に 1 日 4-5 時間、週 3 回の治療時間が必要であるため患者の QOL は著しく低下する。さらに治療費や介護者の負担が増えるといった社会的問題もある。CKD の治療薬は世界各地で研究が行われているにもかかわらず、未だ開発されていないため現状では対症療法のみとなっている。このような状況下で一部の研究者の中では、天然物やミネラル、栄養素などによる腎機能の改善を目的とした研究が実施されており、その中にビタミン E (VE) が存在する。VE は米ぬかやアーモンドに高含有されており、高い抗酸化能を持つ脂溶性ビタミンとして知られている。特に脂質過酸化の抑制に効果的であることが知られているが、近年では神経保護や肝障害にも有効であると報告されている<sup>4)5)</sup>。これらを踏まえ、本トピックスでは、

VE 摂取が腎機能へ及ぼす影響について最近の文献を紹介したい。

Fang ら<sup>6)</sup>は 9 週齢の SD ラットに  $\alpha$  トコフェロール ( $\alpha$ Toc) (100 mg/kg 体重) を、ゾンデを用いて毎日強制経口投与し、1 時間後にカドミウム (Cd) (5 mg/kg 体重) を投与し 28 日間飼育した。その結果、 $\alpha$ Toc の摂取による腎臓への Cd 蓄積量に変化はなかった。しかし、 $\alpha$ Toc の摂取は Cd による体重および腎臓重量の減少、血清尿素窒素およびクレアチニン値の上昇を有意に抑制した (図 1)。彼らは Cd による体重減少のメカニズムについて、腎毒性による水分やタンパク質の減少を想定しており、 $\alpha$ Toc が腎保護効果を発揮したことで体重減少も抑制したのではないかと考察している。また、 $\alpha$ Toc は Cd 投与により生じたグルタチオン (GSH) 量の低下、およびスーパーオキシドディスムターゼ (SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) の活性低下を有意に抑制した。さらに、ミトコンドリアを介した Bax や Caspase-3、小胞体ストレスに関与する GRP78 や Caspase-8 の発現上昇を有意に抑制することで、細胞死を抑制したことも報告している。これらの結果より、 $\alpha$ Toc は Cd による酸化ストレスを抑制して腎障害を改善することで、ミトコンドリア及び小胞体を介したアポトーシス経路に作用していると結論付けている。

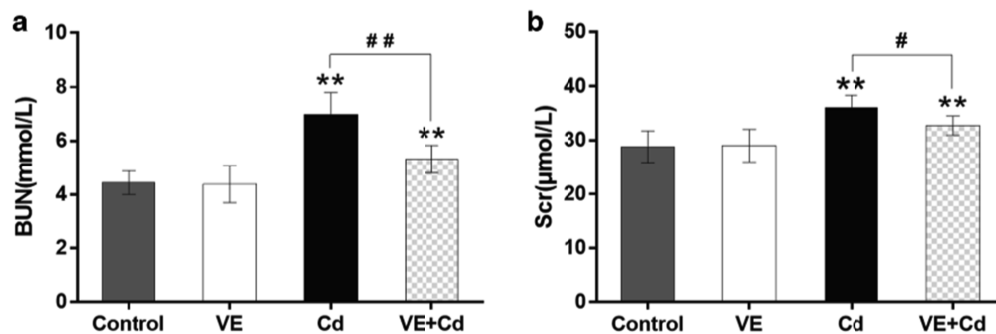


図 1  $\alpha$ Toc 摂取は Cd による腎機能の低下を抑制した<sup>6)</sup>。

Control = 対照食群, VE =  $\alpha$ Toc 投与群, Cd = カドミウム投与群. 各群 n=8.

また, Hayashi ら<sup>7)</sup>は 2017 年に糖尿病性腎症に対する  $\alpha$ Toc の腎障害抑制効果について検討している. 彼らは, 6 週齢のジアシルグリセロールキナーゼ  $\alpha$  ノックアウト ( $DGK\alpha^{-/-}$ ) または野生型 ( $DGK\alpha^{+/+}$ ) C57BL/6 マウスにストレプトゾトシン (STZ) を 5 日間投与し, 投与終了後 1 日おきに 6 週間  $\alpha$ Toc を 40 mg/kg 腹腔内投与した. その結果,  $DGK\alpha^{+/+}$ ,  $DGK\alpha^{-/-}$  いずれの群においても  $\alpha$ Toc 摂取で STZ による血中グルコース濃度の上昇は抑制しなかったが,  $DGK\alpha^{+/+}$  マウスで尿中

アルブミン排泄量の増加を有意に抑制したことを報告している. また, 透過型電子顕微鏡撮影により,  $DGK\alpha^{+/+}$ ,  $DGK\alpha^{-/-}$  両 STZ 群において糸球体で過機能を担う足細胞の消失を確認し,  $DGK\alpha^{+/+}$  マウスへの  $\alpha$ Toc 投与はこの消失を抑制した (図 2). 加えて, 足細胞に発現するタンパク質であるネフリンの発現量の減少についても,  $DGK\alpha^{+/+}$  マウスでのみ  $\alpha$ Toc の投与で抑制したことを報告している. Rainero ら<sup>8)</sup>の研究グループは  $DGK\alpha$  が  $\beta 1$  インテグリンに作用すると報告

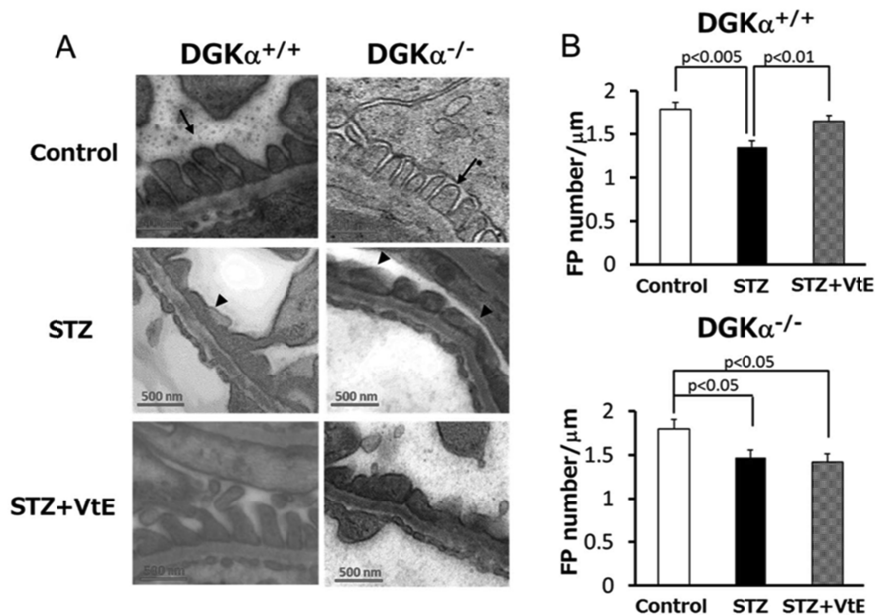


図 2 腎臓病モデルマウスへの VE の投与は足細胞の消失を抑制した<sup>7)</sup>.

走査型電子顕微鏡による足細胞 (A). Ctrl = 対照群, STZ = ストレプトゾトシン投与群, STZ + VtE = STZ +  $\gamma$ T3 投与群

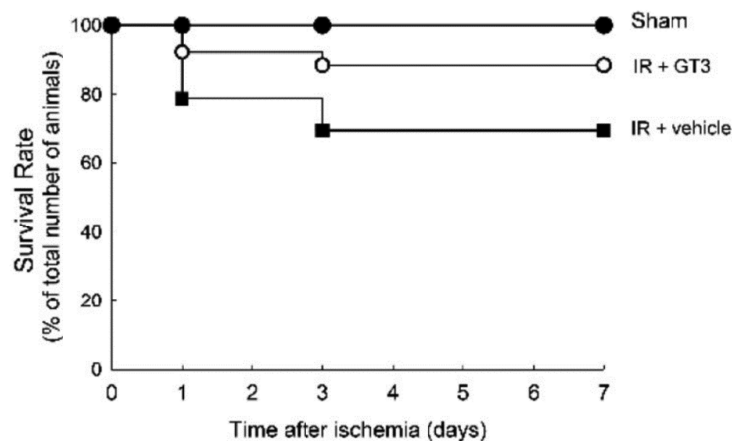


図 3 虚血前の VE 投与により再灌流後の生存率が上昇した<sup>9)</sup>.

Sham = 疑似手術, IR = 虚血再灌流, GT3 =  $\gamma$ T3

していることから, Hayashi ら<sup>7)</sup>は DGK $\alpha$  が基底膜に  $\beta$ 1 インテグリンを誘導し, 糸球体基底膜と足細胞の接着を強化することで足細胞の消失抑制に寄与しているのではないかと考えている. さらに, STZ 投与群において上昇したヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の発現を  $\alpha$ Toc 投与は有意に減少したことから,  $\alpha$ Toc による腎障害抑制には DGK $\alpha$  の活性化だけでなく, 抗酸化作用も同時に関与していると報告している.

さらに Nowak ら<sup>9)</sup>の報告では,  $\gamma$ トコトリエノール ( $\gamma$ T3) (200 mg/kg 体重) を C57BL/6 マウスに皮下投与し, 12 時間後に 35 分間の虚血を行ったところ, 再灌流後の血清クレアチニン値の上昇を有意に抑制した. さらに, 7 日後の生存率が対照群で 70%であったのに対し,  $\gamma$ T3 投与群では 89%であったことを報告している (図 3). 彼らは,  $\gamma$ T3 が虚血再灌流障害を抑制するメカニズムとして抗酸化作用のみでは不十分であり, ATP 量の減少を有意に抑制したことから, ATP 量の保持によるエネルギー枯渇の抑制によるものであると考察している.

このように, VE は様々な腎障害モデル動物に対して作用し, 腎障害抑制効果を発揮する. 腎臓の近位尿細管はエネルギー消費量が多く酸化ストレスを受けやすいことでも知られており, 抗酸化物質による腎保護効果は多数報告されている. しかし, VE による腎臓への作用メカニズムは, 抗酸化作用のみではなく細胞死の抑制や酵素の活性化, さらに ATP 量の減少抑制など様々である. 今後も, VE の腎保護効果についてのさらなる研究が期待される.

**Key words** :Vitamin E, Kidney disease, Renal function, Oxidative stress, Antioxidant

Molecular Cell Biology Laboratory, Department of Bioscience and Engineering, Graduate school of System Engineering and Science, Shibaura Institute of Technology, Fukasaku 307, Minuma-ku, Saitama, 337-8570, Japan

Yuki Kanome, Koji Fukui

芝浦工業大学大学院システム理工学専攻分子細胞生物学研究室

鹿目 結希, 福井 浩二

利益相関自己申告: 申告すべきものなし

(2022.7.14 受付)

## 文 献

- 1) Fu Y, Tang C, Cai J, Chen G, Zhang D, Dong Z (2018) Rodent models of AKI-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol* **315**, 1098-1106
- 2) Estrela GR, Freitas-Lima LC, Budu A, de Arruda AC, Perilhao MS, Fock RA, Barrera-Chimal J, Ronaldo Carvalho Araujo (2021) Chronic Kidney Disease Induced by Cisplatin, Folic Acid and Renal Ischemia Reperfusion Induces Anemia and Promotes GATA-2Activation in Mice. *Biomedicines* **9**, 769
- 3) Chen CC, Susanto H, Chuang WH, Liu TY, Wang CH (2017) *Ghana Med J* **51**, 56-63
- 4) Fukui K, Takatsu H, Koike T, Urano S (2011) Hydrogen peroxide induces neurite degeneration: Precection by tocotrienols. *Free Radic Res* **45**, 681-91
- 5) Podszun MC, Alawad AS, Lingala S, Morris N, Huang WCA, Yang S, Schoenfeld M, Rolt A, Ouwerkerk R, Valdez K, Umarova R, Ma Y, Fatima SZ, Lin DD, Mahajan LS, Samala N, Violet PC, Lecine M, Shamburek R, Gharib AM, Kleiner DE, Garraffo HM, Cai H, Walter PJ, Rotman Y (2020) Vitamin E treatment in NAFLD patients demonstrates that oxidative stress drives steatosis through upregulation of de-novo lipogenesis. *Redox Biol* **37**, 101710
- 6) Fang J, Xie S, Chen Z, Wang F, Chen K, Zuo Z, Cui H, Guo H, Ouyang P, Chen Z, Huang C, Liu W, Geng Y (2011) Protective Effect of Vitamin E on Cadmium-Induced Renal Oxidative Damage and Apoptosis in Rats. *Biol Trace El Res* **199**, 4675-4687
- 7) Hayashi D, Yagi K, Song C, Ueda S, Yamanoue M, Toham M, Suzaki T, Saito N, Emoto N, Shirai Y (2017) Diacylglycerol Kinase alpha is Involved in the Vitamin E-Induced Amelioration of Diabetic Nephropathy in Mice. *Sci Repo* **7**, 2597
- 8) Rainero E, Caswell PT, Muller PAJ, Grindlay J, McCaffrey MW, Zhang Q, Wakelam MJO, Vousden KH, Graziani A, Norman JC (2012) Diacylglycerol kinase  $\alpha$  controls RCP-dependent integrin trafficking to promote invasive migration. *J Cell Biol* **196**, 277-295
- 9) Nowak G, Mehys J (2021)  $\gamma$ -Tocotrienol Protects against Mitochondrial Dysfunction, Energy Deficits, Morphological Damage, and Decreases in Renal Functions after Renal Ischemia. *Int J Mol Sci* **22**, 12674