

糖尿病関連腎臓病が悪化する「負のループ」を発見！

－ 修復不全尿細管の出現を抑制する治療法への期待 －

本研究では次のことを明らかにし、糖尿病関連腎臓病を進行させる「負のループ」を発見しました。

- ① 糖尿病関連腎臓病症例での腎組織では修復不全尿細管^{*1} (Failed repair proximal tubular cells 以下、「FR-PTC」) が出現し、その割合が高い症例ほど腎不全が進行すること
- ② 組織の酸素不足がFR-PTCを誘導すること
- ③ 糖尿病の治療に用いられているSGLT2阻害薬^{*2}は腎臓にかかる過剰な負担を軽減し、FR-PTCの出現とそれに引き続く腎不全への進展を防ぐこと

SGLT2阻害薬が腎臓を守る作用があることは臨床現場では知られていましたが、今回その機序の一端を解明したことで、今後の創薬や予防法の開発、今後の改善につながることを期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 助教 草場哲郎、同 病院助教 八木-富田 彩 の研究グループは、糖尿病によって引き起こされる腎臓病(糖尿病関連腎臓病)が進行した場合、その周囲に炎症を誘導する細胞群であるFR-PTCの割合が腎不全へ進展する強力な予測因子であることを確認し、血糖降下薬であるSGLT2阻害薬(ルセオグリフロジン)がFR-PTCの発生を抑制することを証明しました。本研究に関する論文が令和6年1月25日(木)に科学雑誌『iScience』に掲載されましたのでお知らせします。

全世界で糖尿病の患者さんは増加しています。糖尿病の患者さんでは高頻度に糖尿病関連腎臓病を併発し、腎不全が進行すると最終的に人工透析や腎移植が必要となります。現在、我が国において、人工透析を必要とする腎不全の原因となる疾患の第一位である糖尿病性腎症の対策は急務を要します。しかし、動物実験では進行した糖尿病関連腎臓病の再現は難しいため、糖尿病関連腎臓病の病態の多くは不明でした。

今回の研究成果により、進行した糖尿病関連腎臓病では、**FR-PTCにより組織の傷害が進行すること、FR-PTCの割合が多いほど腎不全が進行しやすいこと、血糖降下薬の一つであるSGLT2阻害薬(ルセオグリフロジン)を投与することでFR-PTCの出現を抑制すること**を明らかにしました。

多くの臨床試験ではSGLT2阻害薬が糖尿病関連腎臓病による腎不全の進展を防ぐ効果があることが知られていました。本研究によりSGLT2阻害薬が進行した糖尿病患者さんでの腎臓を保護する機序が明らかとなり、今後も糖尿病関連腎臓病の進展を防ぐ治療法として活用されることが期待されます。

【論文基礎情報】

<p>掲載誌情報</p>	<p>雑誌名 iScience 発表媒体 ■ オンライン速報版 雑誌の発行元国 米国 オンライン閲覧 可 https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(24)00241-4 掲載日：2024年1月25日（木）（日本時間）</p>
<p>論文情報</p>	<p>論文タイトル[日・英] The importance of proinflammatory failed-repair tubular epithelia as a predictor of diabetic kidney disease progression [日本語：進行糖尿病性腎症における炎症惹起性修復不全尿細管の影響]</p> <p>代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 草場哲郎</p> <p>共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 八木-富田 彩 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 奥野-尾関奈津子 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 上原-渡邊乃梨子 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 小牧和美 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 梅原皆斗 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 山内-沢田紘子 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 南田 敦 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 砂原康人 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 的場弥生 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 中村 格 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 中田智大 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 仲井邦浩 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 井田智治 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 山下紀行 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 亀崎通嗣 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 桐田雄平 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 谷口琢也 京都府立医科大学大学院医学研究科 人体病理学 小西英一 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 的場聖明 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 玉垣圭一</p>
<p>研究情報</p>	<p>研究課題名 進行糖尿病性腎症における炎症惹起性修復不全尿細管の影響 代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学 草場哲郎 共同研究者 共同著者と同様</p> <p>資金的関与（獲得資金等） 大正製薬</p>

【研究の背景】

高齢化に伴い腎不全の患者数は全世界で増加しており、患者さん本人の負担となるだけでなく、国民医療費への影響も考慮すると、腎不全への対応は急務を要します。人工透析を必要とするような末期腎不全の原因となる疾患の第一位は糖尿病に合併する糖尿病関連腎臓病 (Diabetic Kidney disease: DKD) であり、その病態の解明と治療法の更なる進歩が求められています。

腎臓が傷害を受けると、尿の通り道である尿細管と呼ばれる部位の細胞の一部が脱落し、その後生き残った細胞が再生します。しかし、傷害後の修復が不完全な組織では特殊な細胞群である FR-PTC が出現することが近年の動物実験で明らかになっています。この細胞は周囲に炎症を起こす物質を分泌し、腎不全を進行させることが知られています。

これまでの研究では、糖尿病関連腎臓病の病状の進展に FR-PTC が関与するか不明でした。そこで、今回、我々は糖尿病患者さんの腎臓の組織及びマウスを用いた実験により、その機序の解明を試みました。

また血糖降下薬の一つである SGLT2 阻害薬は、腎臓からブドウ糖を排泄させることで血糖値を下げる作用を発揮する糖尿病治療薬です。糖尿病の患者さんに対して SGLT2 阻害薬を用いた臨床試験では、心筋梗塞や脳卒中などの動脈効果に起因する疾患の発症を抑制したのみならず、尿蛋白の減少や腎機能の悪化を防ぐなどの糖尿病関連腎臓病の進行を予防する効果も認めました。そこで、SGLT2 阻害薬の一つであるルセオグリフロジンが FR-PTC に及ぼす影響を、進行した糖尿病関連腎臓病マウスを用いた実験により検討しました。

急性腎傷害から慢性腎不全の進展における 修復不全近位尿細管(FR-PTC)の重要性

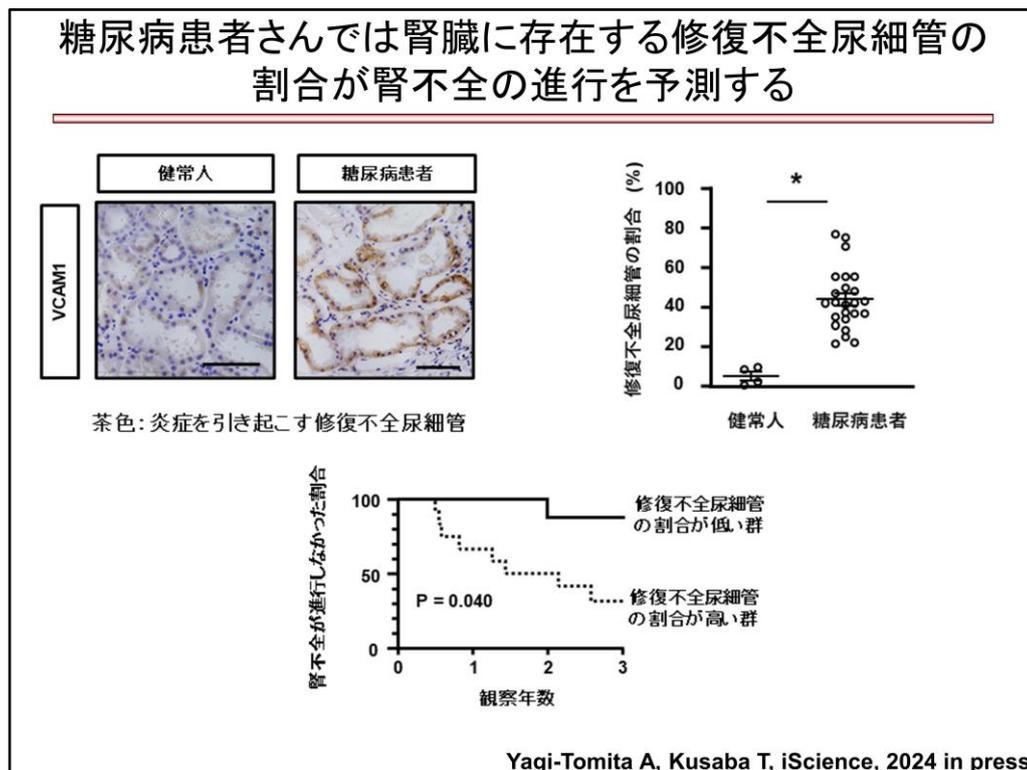
腎傷害後にはVCAM1陽性の修復不全尿細管(FR-PTC)が出現し、
周囲に炎症、線維化を誘導することで腎不全の進展に寄与する



【研究の内容】

1) 糖尿病関連腎臓病症例での腎組織では修復不全尿細管 (FR-PTC) が出現し、その割合が高い症例ほど腎不全が進行

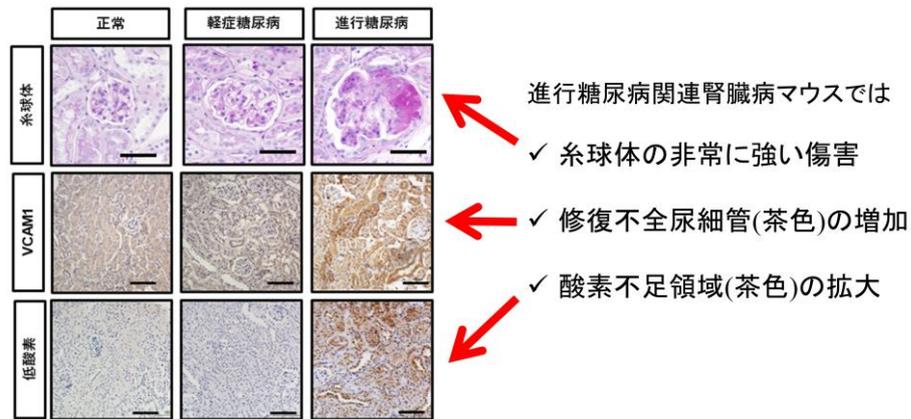
今回、我々は糖尿病関連腎臓病患者さん 24 名の腎生検組織を改めて解析し、FR-PTC を示す物質である血管細胞接着分子 1 (Vascular cell adhesion molecule 1 以下、「VCAM1」と言う。) の免疫染色を行い、その割合を解析するとともに、腎生検後の腎機能の推移を調べました。すると VCAM1 陽性で示される FR-PTC がヒトの腎臓組織内に存在し、その陽性率が高いほど、腎不全が進展(維持透析の導入、腎機能の 40%の低下)する症例が多く認められることが明らかとなりました。



2) 進行した糖尿病関連腎臓病を模した新規のモデルマウスを作成し、組織の酸素不足が FR-PTC を誘導することを解明

ヒトでは、年余にわたる高血糖の結果、糖尿病関連腎臓病が進行しますが、短命であるマウスでは病期の進んだ糖尿病関連腎臓病を再現することは困難でした。そこで、我々は肥満糖尿病マウスに対して腎臓の大部分を切除することにより、ヒトで観察される進行した糖尿病関連腎臓病モデルマウスを作成することに成功しました。そのモデルマウスでは、ヒトで進行した糖尿病関連腎臓病に確認されるような腎機能の低下と多量の蛋白尿を認めるとともに、腎臓内部では糸球体の高度な傷害、腎臓組織の線維化を認めました。またヒトの腎生検検体を用いた研究で確認されたように、このモデルマウスの腎臓の免疫染色に VCAM1 陽性の FR-PTC が散見され、腎臓の組織が酸素不足に陥っていました。更に酸素不足に曝された腎臓の尿細管細胞では、FR-PTC を示す物質である VCAM1 を発現することを証明しました。

新たに確立した進行糖尿病関連腎臓病モデルマウスでは、
酸素不足領域と修復不全尿細管が増加していた

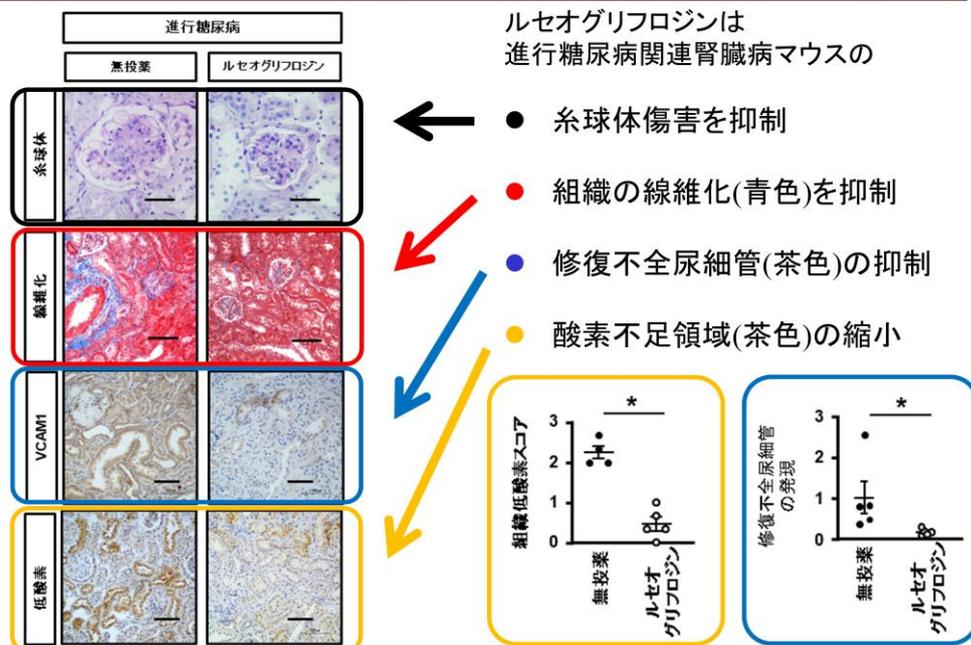


Yagi-Tomita A, Kusaba T, iScience, 2024 in press

3) SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジンの投与により腎臓内の FR-PTC が低下し、腎障害の進行を著明に抑制

進行した糖尿病関連腎臓病のモデルマウスに対し、我々が新規に開発した血糖降下薬の一つである SGLT2 阻害薬(以下、「ルセオグリフロジン」と言う。)を投与し、その腎臓保護効果を調べました。ルセオグリフロジンを投与したマウスの腎臓では、組織の酸素不足が改善され、FR-PTC の出現も抑制されていました。すると、ルセオグリフロジンが尿細管でのナトリウムの再吸収を抑制するために組織の酸素消費量が軽減しました。その結果、組織の酸素不足が改善し、FR-PTC の出現が抑制され、腎臓組織の保護効果が発揮されたと考えました。また FR-PTC の減少に伴い、腎臓内の炎症や線維化も軽減していました。

ルセオグリフロジンは進行糖尿病関連腎臓病の腎組織で、
酸素不足と修復不全尿細管の出現を抑制する



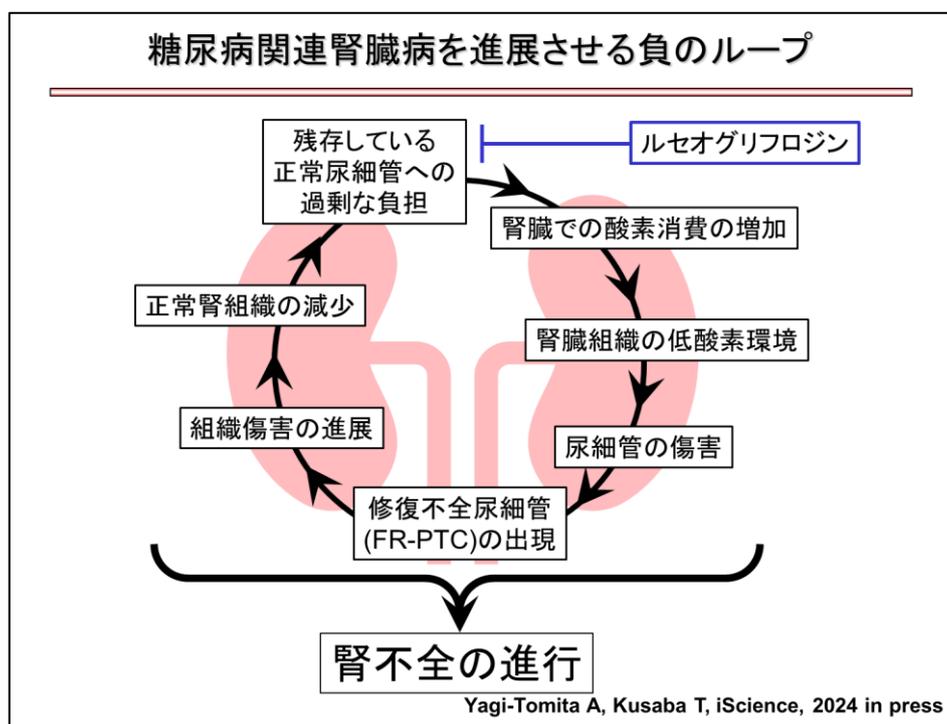
Yagi-Tomita A, Kusaba T, iScience, 2024 in press

【まとめと今後の展開】

糖尿病関連腎臓病は人工透析に至る腎臓病の原因となる疾患の第一位です。本研究では糖尿病関連腎臓病の進展メカニズムを明らかにするために、進行した糖尿病関連腎臓病を模した新たなモデルマウスを解析することにより、腎不全の病期が進展すると①残った正常な尿細管に過剰な負担がかかる②酸素消費の亢進により腎臓組織での酸素不足が起きる③尿細管の傷害により修復不全尿細管(FR-PTC)が出現④周囲に炎症を巻き起こすことで更なる腎障害が進展するという負のループが形成されることを明らかにしました。

更に、SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジンの投与は負のループを抑制する効果があるため腎機能障害の進展を予防することが示されました。

今回、新たに解明した機序により、近年明らかにされていなかった SGLT2 阻害薬による腎保護メカニズムが明らかになるとともに、新たな標的に対する創薬や疾患予防法などの開発することで、糖尿病関連腎臓病患者さんの予後を更に改善させることが期待されます。



【語句の解説】

※1 修復不全尿細管(FR-PTC)：傷害された尿細管の修復が不十分な場合、周囲に炎症を生じる物質を分泌し、腎不全を進行させる。

※2 SGLT2 阻害薬：SGLT2（腎臓に存在する尿に漏れ出たブドウ糖とナトリウムを再び身体に戻す働きを持つタンパク質）を阻害することで尿にブドウ糖とナトリウムを排泄させ血糖値を低下させる。近年、血糖値を下げる作用だけでなく、腎不全、心不全の予後を改善させることが示されている。

<研究に関すること>

京都府立医科大学大学院医学研究科
腎臓内科学 助教 草場哲郎
電 話：075-251-5511
E-mail： kusaba@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

事務局企画広報課 担当：堤
電 話：075-251-5804
E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp