

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研究名	糖尿病性腎症における近位尿細管 PHD2/HIF/EPO 経路への治療介入の検討
所属機関	慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝科
氏名	徳山 博文

近年、慢性腎臓病(CKD)の発症進展に対する早期治療介入の重要性が指摘されている。基礎研究において、各種 CKD モデルに対するレニン・アンジオテンシン系の抑制、抗炎症・線維化抑制薬が有効だとされ、実臨床においても CKD の進行阻止手段として減塩、低蛋白食、降圧療法、血糖管理など様々な治療が試みられているが、糖尿病性腎症の進行・新規透析導入を抑制しきれていない。CKD に対する早期治療介入、およびそれを可能にする超早期の診断指標の確立が求められ、CKD の治療戦略における全く新しいパラダイムが求められている。

我々はこれまで、肥満関連腎症モデルマウスを用い、組織学的に糸球体のみならず尿細管が肥大し、尿細管周囲毛細血管(peritubular capillary: PTC)は尿細管に対し密度が低下し、ピモニダゾール陽性を示し、相対的虚血状態であることを見出した(Scientific reports, 2016)。肥満関連腎症では、Prolyl hydroxylase domain(PHD)2/Hypoxia inducible factor(HIF)1 α 経路の dysregulation による低酸素応答不良がみられ、遊離脂肪酸がこの dysregulation を引き起こすことが明らかとなった。肥満関連腎症よりさらに腎臓組織障害が進行している糖尿病性腎症において、組織虚血の状態、PHD/HIF 経路の動態は明確でない。

ストレプトゾトシン(Streptozotocin: STZ)誘導糖尿病マウスでは、8 週の早期からアルブミン尿増加、尿細管障害マーカー NGAL の上昇が見られ、近位尿細管細胞肥大、空胞化、炎症細胞浸潤、糸球体肥大など組織障害が観察され、ピモニダゾール陽性を示し、組織虚血を呈し、PHD/HIF/EPO、および PHD/HIF/VEGF 経路の dysregulation がみられた。位尿細管特異的 PHD2 ノックアウトマウスを用い、同様に STZ による糖尿病誘導を行うと、PHD/HIF/EPO、PHD/HIF/VEGF 経路の誘導が正常化し、アルブミン尿、尿細管障害マーカー NGAL の上昇が抑制され、近位尿細管細胞肥大、空胞化、炎症細胞浸潤、糸球体肥大など組織障害が軽減し、組織虚血が軽減した。肥満関連腎症では、遊離脂肪酸が PHD/HIF 経路の dysregulation を引き起こしていたが、STZ 誘導糖尿病性腎症モデルにおいて PHD/HIF 経路の dysregulation を引き起こしている因子について検討中である。また、PHD/HIF 経路の誘導を STZ 投与前から行い、組織障害進行抑制効果が観察できたが、PHD/HIF 経路の誘導を糖尿病発症中期、後期まで遅らせた時の表現型について検討し、糖尿病性腎症における治療 critical period の探索を行う。