

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16166

研究課題名(和文) 糖尿病性腎臓病における腎エネルギー代謝の病態生理学的意義の解明

研究課題名(英文) Pathophysiological significance of renal energy metabolism in diabetic kidney disease

研究代表者

小豆島 健護 (AZUSHIMA, Kengo)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：00760381

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：腎臓のエネルギー代謝障害が慢性腎臓病の進展に関わることが注目されている。本研究は申請者が開発した進行性糖尿病性腎臓病(DKD)モデルマウスを用いて、DKD進展における腎エネルギー代謝障害の病態生理学的意義の解明を目的に行われた。進行性DKDマウスは、ミトコンドリアにおける脂肪酸酸化(FAO)機能を反映する偶数鎖アシルカルニチンが、腎臓において幅広く減少するとともに、FAO関連遺伝子が有意に変化していた。これらの変化は、ARBにより抑制された。本研究結果は、FAO機能障害がDKD進展に関連していることを示唆しており、エネルギー代謝、特にFAOへの介入は、DKDに対する新しい治療候補となり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、腎臓のエネルギー代謝障害が、慢性腎臓病の進展に関わることが報告されているが、これまで糖尿病性腎臓病(DKD)における腎エネルギー代謝に関する報告は少なかった。本研究結果は、腎臓におけるエネルギー代謝の中でも、脂肪酸酸化(FAO)機能障害がDKD進展に関連していることを示唆しており、エネルギー代謝、特にFAOへの介入は、DKDに対する新しい治療候補となり得ることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Dysfunction of renal energy metabolism has recently been reported to be associated with chronic kidney disease progression. In this study, we intended to investigate the pathophysiological role of renal energy metabolism in the development of diabetic kidney disease (DKD), using progressive DKD model mice. Compared to their wild-type control mice, levels of even-chain acylcarnitines, which reflect fatty acid oxidation (FAO) function, in the progressive DKD mice were broadly reduced along with significant alteration in FAO-related genes expression. These changes were restored by ARB treatment. The results of this study indicate that FAO dysfunction plays a certain role in the development of DKD and could become a new target to treat DKD.

研究分野：腎臓・高血圧内科

キーワード：糖尿病性腎臓病 脂肪酸酸化 レニン・アンジオテンシン系 エネルギー代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者は世界で4億2千万人に達し、糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Disease; DKD) の罹患率も増加の一途を辿っている。DKDは重大な糖尿病合併症の一つであり、末期腎不全および透析導入の原疾患として最も多いため、積極的な治療介入が求められている。現在、血圧・糖代謝・脂質代謝などへの包括的介入がDKDに対して行われるようになってきているが、DKD患者における腎障害進行リスクは依然として極めて高く、それに対する効果的なリスク低減治療も困難な状況にある。その原因として、その病態生理はいまだに未解明の部分が多く、DKDの発症・進展を抑制する治療法も極めて限られている現状が挙げられる(*Am J Physiol Renal Physiol* 309: 807-820, 2015.)。近年、腎臓におけるエネルギー代謝障害、特に脂肪酸酸化 (Fatty Acid Oxidation; FAO) 障害が、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease; CKD) の発症・進展を促進させることが明らかになってきた (*Nat Med* 21: 37-46, 2015. *Kidney Int* 95: 123-137, 2019.)。腎臓は心臓に次いでエネルギー消費が活発な臓器であるが、その生理的機能 (体液・電解質バランスの調整など) を果たす上で必要なエネルギー源として、主に脂肪酸が消費されているため (*Am J Physiol* 254: 407-416, 1988. *Biochem J* 112: 149-166, 1969.)、生理学的観点からもCKDの発症・進展におけるFAO障害は注目されている。しかしながら、これまでDKDにおける腎エネルギー代謝の意義を検討した報告は少ない。

2. 研究の目的

本研究は申請者が開発した進行性DKDモデルマウスを用いて、DKDの発症・進展において腎エネルギー代謝障害、特にFAO障害がどのように関わっているかを解明することを目的に行われた。

3. 研究の方法

これまでのDKDモデル動物はヒトDKD早期の臨床的特徴 (軽度アルブミン尿、メサンギウム領域拡大など) しか再現できず、これらのモデル動物により為された基礎研究の成果が実臨床に結びつかないことが多く認められた (*Nat Rev Nephrol* 14: 48-56, 2018.)。研究代表者らはレニン-アンジオテンシン系 (RAS) および遺伝背景に着目することによって、ヒトDKD進行期の特徴を兼ね備えたモデル動物の開発に成功した。C57BL/6を遺伝背景とする1型糖尿病モデルAkitaマウスのRASを活性化 (肝特異的Renin高発現) するだけではヒトDKDの早期しか再現できなかったが、同マウスの遺伝背景を129/Svへ操作することにより劇的なアルブミン尿の増加と腎組織像の増悪を認めた (129-Akita-ReninTGマウス; 進行性DKDマウス)。本研究では、進行性DKDマウス、およびその野生型対照マウス (129/Svマウス) を用いて、(1) DKD進展におけるエネルギー代謝変化の検討、および(2) エネルギー代謝に着目したDKDに対する治療法の探索を行った。

(1) DKD進展におけるエネルギー代謝変化の検討

進行性DKDマウス、およびその野生型対照マウスを24週齢の時点で代謝ケージを用いて24時間尿中アルブミン排泄量 (Urinary Albumin Excretion; UAE) を測定した後に解剖し、腎臓におけるエネルギー代謝をFAO障害に着目してメタボローム解析により評価した。

(2) エネルギー代謝に着目したDKDに対する治療法の探索

12週齢のDKD進行性マウスに対して、ARB (ロサルタン 10 mg/kg/day) を12週間投与し、代謝ケージを用いてUAEを測定した後に解剖し、腎臓におけるエネルギー代謝をFAO障害に着目してメタボローム解析により評価した。

4. 研究成果

(1) DKD進展におけるエネルギー代謝変化の検討

24週齢時点で、進行性DKDマウスは野生型対照マウスと比較して著明なUAE増加を認めた。また、腎臓における偶数鎖アシルカルニチン (FAO機能の指標) の幅広い減少が認められるとともに、FAO関連遺伝子 (CPT1, CPT2, PPAR-, PGC-1) のmRNA発現が有意に上昇していた。

(2) エネルギー代謝に着目したDKDに対する治療法の探索

12週間のARB投与により、進行性DKDマウスにおけるUAE増加は著明に抑制された。また、腎臓におけるC2アシルカルニチン (acetyl-CoAの指標) の減少が有意に抑制されるとともに、FAO関連遺伝子のmRNA発現変化も有意に正された。

DKD進行マウスでは、ミトコンドリアにおけるFAO機能を反映している可能性がある偶数鎖アシルカルニチンが、腎臓において幅広く減少するとともに、FAO関連遺伝子が有意に変化していた。

これらの変化は、ARB の投与により UAE 減少とともに抑制された。本研究結果は、FAO 機能障害が DKD 進展に関連していることを示唆している。エネルギー代謝、特に FAO への介入は、DKD に対する新しい治療候補となり得るため、今後さらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Taguchi S, Azushima K, Yamaji T, Urate S, Suzuki T, Abe E, Tanaka S, Tsukamoto S, Kamimura D, Kinguchi S, Yamashita A, Wakui H, Tamura K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of tumor necrosis factor- inhibition on kidney fibrosis and inflammation in a mouse model of aristolochic acid nephropathy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 23587
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-02864-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Haruhara K, Suzuki T, Wakui H, Azushima K, Kurotaki D, Kawase W, Uneda K, Kobayashi R, Ohki K, Kinguchi S, Yamaji T, Kato I, Ohashi K, Yamashita A, Tamura T, Tsuboi N, Yokoo T, Tamura K.	4. 巻 101
2. 論文標題 Deficiency of the kidney tubular angiotensin II type1 receptor-associated protein ATRAP exacerbates streptozotocin-induced diabetic glomerular injury via reducing protective macrophage polarization.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 912-928
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.kint.2022.01.031.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Abe Eriko, Yamashita Akio, Hirota Keigo, Yamaji Takahiro, Azushima Kengo, Urate Shingo, Suzuki Toru, Tanaka Shohei, Taguchi Shinya, Tsukamoto Shunichiro, Uehara Tatsuki, Wakui Hiromichi, Tamura Kouichi, Takahashi Hidehisa	4. 巻 12
2. 論文標題 Angiotensin II type-1 receptor-associated protein interacts with transferrin receptor-1 and promotes its internalization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17376
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-22343-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Taguchi S, Azushima K, Wakui H, Yamaji T, Urate S, Suzuki T, Abe E, Tanaka S, Tsukamoto S, Yamashita A, Tamura K.
2. 発表標題 Functional Role of Tumor Necrosis Factor- Pathway in Aristolochic Acid-induced Kidney Injury Model.
3. 学会等名 Kidney Week 2021 (American Society of Nephrology Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamaji T, Azushima K, Gurley SB, Coffman TM.
2. 発表標題 Beneficial Effects of Tumor Necrosis Factor- Blockade in a Mouse Model of Diabetic Nephropathy.
3. 学会等名 Kidney Week 2021 (American Society of Nephrology Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamaji T, Azushima K, Gurley SB, Coffman TM.
2. 発表標題 Beneficial Effects of Tumor Necrosis Factor- Blockade in a Mouse Model of Diabetic Nephropathy.
3. 学会等名 WCN 2022 - The World Congress of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Azushima K, Kovalik JP, Yamaji T, Gurley SB, Coffman TM.
2. 発表標題 Impaired TCA Cycle Metabolism in Diabetic Nephropathy is Linked to Albuminuria and Kidney Injury.
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taguchi S, Azushima K, Wakui H, Suzuki T, Urate S, Abe E, Tanaka S, Tsukamoto S, Tamura K.
2. 発表標題 Systemic ATRAP deletion exacerbates the development of diabetic nephropathy under angiotensin II stimulation in streptozotocin-diabetic mice.
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------