

機関番号：15301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790813

研究課題名 (和文) 糖尿病性腎症における核内受容体 LXR の分子機構の解明と治療応用

研究課題名 (英文) The role of nuclear hormone receptor LXR on the pathogenesis of diabetic nephropathy

研究代表者

小川 大輔 (OGAWA DAISUKE)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：70535195

研究成果の概要 (和文)：これまで核内受容体 LXR の腎臓における機能とその modulator の治療効果やその機構はまったく不明であったが、本研究により、LXR アゴニストが糖尿病性腎症の進展を抑制する可能性を示した。糖尿病性腎症モデルにおいて、糸球体および間質のマクロファージ数の減少や炎症性サイトカインである Osteopontin の発現低下が認められたため、糖尿病性腎症の成因の一つである慢性炎症を主に是正することによって治療効果を発揮することが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：Several studies have reported that activation of LXR is atheroprotective; however, the role of LXR in renal function remains unclear. Here, we report the renoprotective effects of LXR activation in a model of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. These findings uncover a previously unrecognized mechanism for the renoprotective effects of LXR agonists and support the concept that LXR agonists may offer a novel therapeutic approach for the treatment of diabetic nephropathy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：糖尿病性腎症、核内受容体

1. 研究開始当初の背景

核内受容体であるperoxisome

proliferator-activated receptors (PPARs)やLiver

X受容体 (LXR)は、RXRとヘテロダイマーを形

成し、これらに対するアゴニストやアンタゴニストである核内受容体modulatorは糖尿病や動脈硬化症の治療効果が期待されている。一方糖尿病性腎症への治療効果も期待されているものの

腎障害も危惧されており、とくに核内受容体 LXR の腎臓における機能とその modulator の治療効果やその機構はまったく不明である。

我々は今までの研究と報告より、LXR が糖尿病性腎症の進展機序である慢性炎症や細胞周期異常を是正することによって治療効果を発揮するのではないかという仮説に至った。そこで本研究においては①核内受容体 LXR の腎組織における発現分布、②LXR の腎細胞における炎症関連遺伝子および細胞周期の調節、③糖尿病性腎症モデル動物への LXR アゴニスト投与による慢性炎症・細胞周期異常への効果と腎症治療効果、④LXR ノックアウトマウスの糖尿病性腎症に対する影響を検討することにより、糖尿病性腎症治療における LXR の重要性とその分子機構を明らかにしたい。

2. 研究の目的

特に最近の研究から我々が核内受容体との関連注目している慢性炎症と細胞周期異常の検討を組み合わせることによって、核内受容体 LXR とその modulator が糖尿病性腎症に対してどのような有益な作用あるいは副作用をもっているかを総括的に捉え、核内受容体 modulator による治療法とその機構を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

【背景】

核内受容体である LXR には、 α 、 β の 2 種類のサブタイプが存在し、LXR アゴニストは、抗炎症作用や抗動脈硬化作用があることが報告されている。一方、LXR の腎臓における機能やそのアゴニストの糖尿病性腎症への治療効果は不明である。

【目的】

糖尿病動物モデル(ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウス)を用いて、核内受容体 LXR アゴニスト (T0901317) の糖尿病性腎症への治療効果を検討した。

【方法】

C57BL/6 マウス(雄、8 週齢)を①非糖尿病群(以下 C 群)、②糖尿病群(以下 D 群)、③糖尿病+GW0742 投与群(以下 G 群)の 3 群に振り分け、糖尿病誘発後に GW0742 を 8 週間経口投与した(1mg/kg/日)。糖尿病誘発前、糖尿病誘発後 4 週、8 週の時点で体重測定、血圧測定、蓄尿検査を行い、糖尿病誘発後 8 週で sacrifice を行った。腎症の治療効果は、アルブミン尿、腎機能に加えて、腎組織におけるメサンギウム基質の面積率(Mesangial matrix index;MMI)、IV型コラーゲンの発現、マクロファージの浸潤を観察した。また定量 PCR 法にて MCP-1、Osteopontin などの炎症性サイトカインの遺伝子発現を検討した。

さらに、マウスマクロファージ細胞(RAW264.7)を高濃度ブドウ糖にて刺激し T0901317 を添加することによる MCP-1 や Osteopontin 発現変化を検討した。

【結果】

T0901317 の投与により、体重、血圧、HbA1c に有意差を認めなかったが、糖尿病誘発 8 週の時点で G 群マウスは D 群マウスと比較し尿中アルブミンの有意な減少をみとめた。腎組織では D 群マウスにみられる MMI(%)の増加が GW0742 投与により抑制され、IV型コラーゲンの発現増加も抑制された。さらに糸球体および間質におけるマクロファージの浸潤も抑制された。炎症性サイトカインの遺伝子発現の検討では、Osteopontin の mRNA の発現が減少していた。

またマウスマクロファージ細胞において高糖濃度刺激により Osteopontin の mRNA 発現が増加し GW0742 の添加により減少した。

【考察】

LXR アゴニストは糖尿病マウスにおいて、糖尿病性腎症の進展を抑制することが示唆された。Osteopontin の発現を LXR アゴニスト

が抑制することによりマクロファージの浸潤を抑制したと考えられた。

4. 研究成果

これまで核内受容体LXRの腎臓における機能とそのmodulatorの治療効果やその機構はまったく不明であったが、本研究により、LXRアゴニストが糖尿病性腎症の進展を抑制する可能性を示した。糖尿病性腎症モデルにおいて、糸球体および間質のマクロファージ数の減少や炎症性サイトカインであるOsteopontinの発現低下が認められたため、糖尿病性腎症の成因の一つである慢性炎症を主に是正することによって治療効果を発揮することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

論文はすべて査読あり。

- ① Sato C, Shikata K, Hirota D, Sasaki M, Nishishita S, Miyamoto S, Kodera R, Ogawa D, Kajitani N, Makino H. P-selectin glycoprotein ligand-1 deficiency is protective against obesity-related insulin resistance. *Diabetes* 2011; 60: 189-99.
- ② Kodera R, Shikata K, Usui HK, Takatsuka T, Miyamoto S, Sasaki M, Kajitani N, Nishishita S, Sarai K, Hirota D, Sato C, Ogawa D, Makino H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates diabetic renal injuries through anti-inflammatory effects. *Diabetologia* 2011; 54: 965-78.
- ③ Matsushita Y, Ogawa D, Wada J, Noriko Y, Shikata K, Sato C, Tachibana H, Toyota N, Makino H. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ inhibits streptozotocin-induced diabetic nephropathy through anti-inflammatory mechanisms in mice. *Diabetes* 2011; 60: 960-8.
- ④ Toyota N, Ogawa D, Ishii K, Hirata K, Wada J, Shikata K, Makino H. Emphysematous cystitis in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Okayama* 2011; 65: 129-33.
- ⑤ Kido Y*, Ogawa D*, Shikata K, Sasaki M, Nagase R, Okada S, Usui-Kataoka H, Wada J, Makino H. Inter-cellular adhesion molecule-1 plays a critical role for glomerulosclerosis after subtotal nephrectomy. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 212-9. (*first authors)
- ⑥ Sasaki M, Shikata K, Okada S, Miyamoto S, Nishishita S, Usui HK, Sato C, Wada J, Ogawa D, Makino H. The macrophage is a key factor in renal injuries caused by glomerular hyperfiltration. *Acta Med Okayama* 2011; 65: 81-9.
- ⑦ Shikata K, Haneda M, Koya D, Suzuki Y, Tomino Y, Yamada K, Maeda S, Kawakami N, Uzu T, Nishimura M, Sato C, Ogawa D, Makino H. Diabetic nephropathy remission and regression team trial in Japan (DNETT-Japan): rationale and study design. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 228-32.
- ⑧ Ogawa D, Kahara K, Shigematsu T, Fujii S, Hayakawa N, Okazaki M, Makino H. Optimal cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in Japanese

subjects. *J Diabetes Invest* 2010; 1: 117-20.

- ⑨ Nasu T, Ogawa D, Wada J, Makino H. Peramivir for severe influenza infection in a patient with diabetic nephropathy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1209-10.

〔学会発表〕（計3件）

- ① 松下裕一、小川大輔、佐藤千景、和田淳、四方賢一、槇野博史、糖尿病マウスにおけるPPAR δ アゴニストの腎保護効果、第25回日本糖尿病合併症学会、2010年10月23日、大津
- ② 小川大輔、松下裕一、四方賢一、和田淳、佐藤千景、槇野博史、糖尿病性腎症の進展における核内受容体PPAR δ の役割の検討、第53回日本腎臓学会学術総会、2010年6月17日、神戸
- ③ 松下裕一、小川大輔、佐藤千景、和田淳、四方賢一、槇野博史、糖尿病性腎症にお

けるPPAR δ アゴニストの有効性の検討、第53回日本糖尿病学会年次学術集会、2010年5月29日、岡山

〔図書〕（計3件）

- ① 小川大輔、槇野博史、南山堂、糖尿病診療ガイド、2011、pp. 145-148
- ② 小川大輔、槇野博史、中山書店、CKDと心血管病を理解する、2010、pp. 140-146
- ③ 小川大輔、槇野博史、メディカルレビュー社、2010、pp. 300-301

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 大輔 (OGAWA DAISUKE)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号：70535195