



貧血による糖尿病性腎臓病の増悪化に関する マウスモデルを用いた解析

岩村 悠真

東北大学大学院医学系研究科 酸素医学分野



概要

- 腎臓病の主要な原疾患は糖尿病であり、腎臓病は貧血を誘導する
- このことから、糖尿病性腎臓病患者では、「糖尿病-腎臓病-貧血」の三病態が相互に影響しあい、増悪化していくと考えられる(図1)
- 実際、糖尿病を誘発した貧血マウスでは、腎障害が増悪化した
- そこで本研究は、三病態連関の実態と、腎臓病の増悪化機序をマウスを用いて明らかにする。
- また、貧血治療が三病態の負の連鎖を断ち、腎臓病の進行抑制に有効であることを検証する。

糖尿病性腎臓病における三病態連関

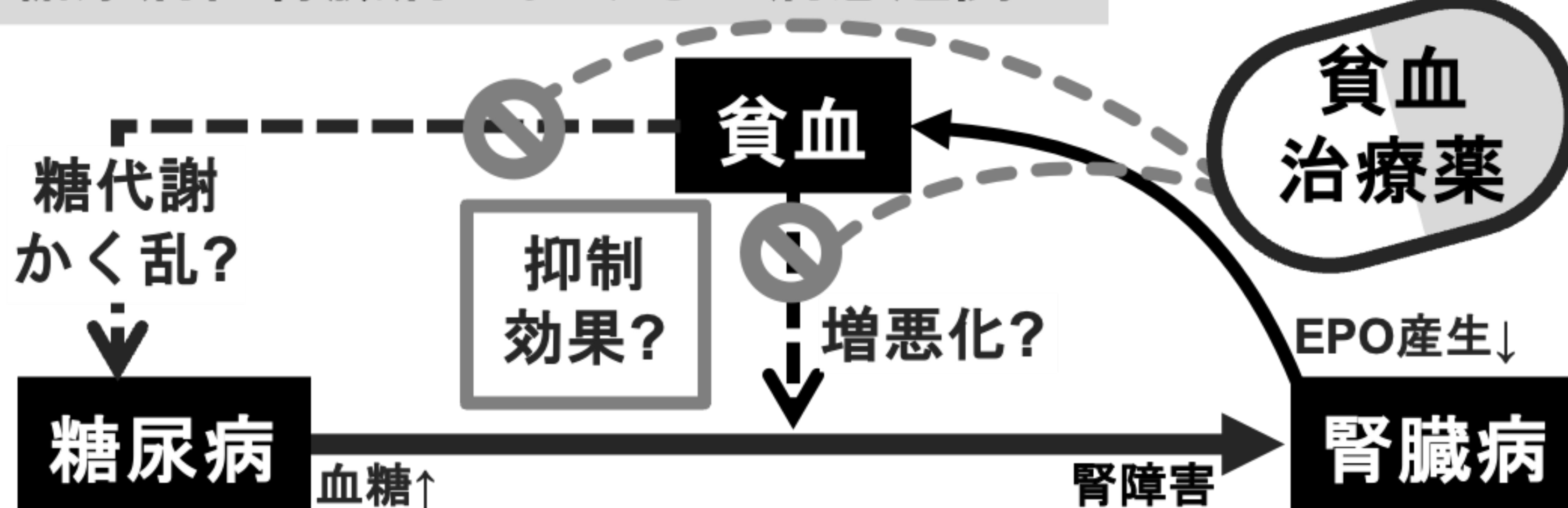


図1 本研究の概要図

研究目的

貧血による糖尿病性腎臓病の病態増悪化の実証

研究方法・研究内容

課題① 貧血による糖代謝・膵β細胞の機能抑制

貧血が、腎障害の発生要因である糖尿病の病態増悪化に貢献していることを明らかにするため、貧血マウスにおけるグルコース応答的インスリン分泌制御の解析を行う(図2)

■ 評価目的

- 貧血による膵β細胞の酸素濃度低下がインスリン分泌を阻害していることを明らかにする
- 貧血治療により糖代謝が回復するかを明らかにする

■ 評価対象

貧血マウス*1、および貧血レスキューマウス*2

*1貧血マウスは、遺伝子改変(Epo^{GFP/GFP::TgEpo+3.3k})により腎EPO産生が欠乏しているため、血中の赤血球容積(Hct値)が15%まで低下し、貧血を呈している(野生型マウスでは45%)

*2貧血レスキューマウスは、組換えEPO製剤であるC.E.R.A(3 μg/kg/week)を貧血マウスに4週投与することで、貧血から回復している。

■ 評価項目

- 血中C-peptide量の評価
- グルコース耐性試験およびインスリン耐性試験の実施
- 低酸素プローブによる膵島低酸素レベルの評価
- 膵島のHIF1α・HIF標的遺伝子・GSIS関連遺伝子発現の評価

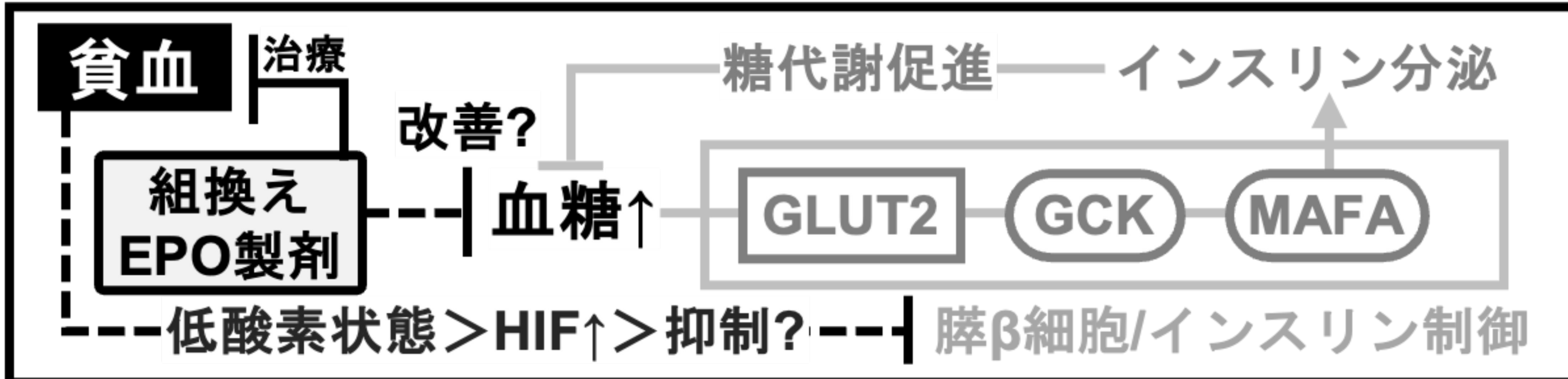
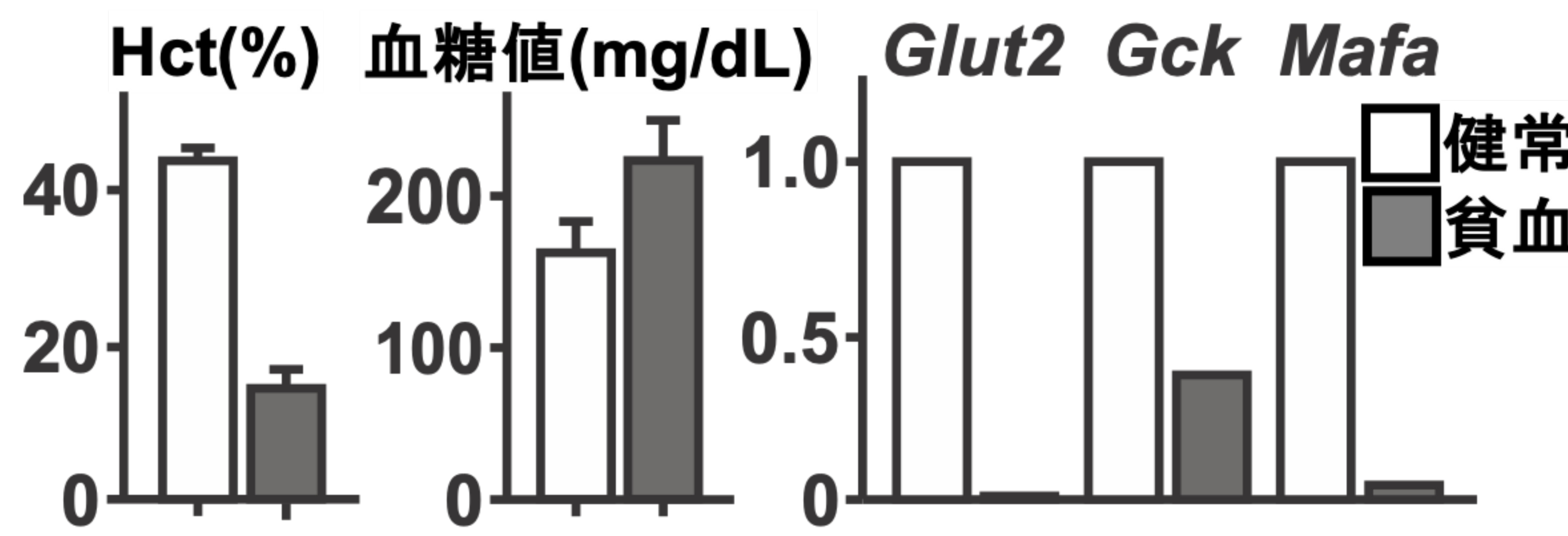


図2 貧血マウスにおけるインスリン分泌の抑制

貧血マウスでは摂食時の血糖値が野生型マウスと比較して有意に増加していた。さらに、膵臓における、グルコース応答的インスリン分泌に重要なGlut2, Gck, Mafa遺伝子の発現が低下していた。これらのことから、貧血マウスにおける膵島では、貧血による低酸素状態がHIF活性化を介してインスリン分泌を抑制している可能性がある。また、EPO製剤による貧血状態を改善することで、この軽度の糖尿病病態を改善できると考えられた。

課題② 貧血と糖尿病の併発による糖尿病性腎臓病の増悪化

貧血が糖尿病性腎臓病の進行を加速させていることを明らかにするため、貧血-糖尿病マウスにおける腎機能・組織学的病変の評価を行う(図3)

■ 評価目的

- 貧血と糖尿病の併発により、腎障害レベルと腎臓の低酸素応答性に異常が生じていることを明らかにする
- 貧血治療により腎障害が改善するかを明らかにする

■ 評価対象

貧血-糖尿病マウス*3、および貧血レスキュー-糖尿病マウス

*3貧血-糖尿病マウスは、貧血マウスにStreptozotocin(STZ; 50 mg/kg/day)を5日連続投与することで、糖尿病を合併している。本マウスにCERAを投与することで「貧血レスキュー-糖尿病マウス」を作成する

■ 評価項目

- 腎機能の評価: アルブミン/クレアチニン比、GFR
- 腎障害マーカー評価: 活性酸素種、アポトーシス、コラーゲン産生
- 低酸素プローブとHIFの重染色

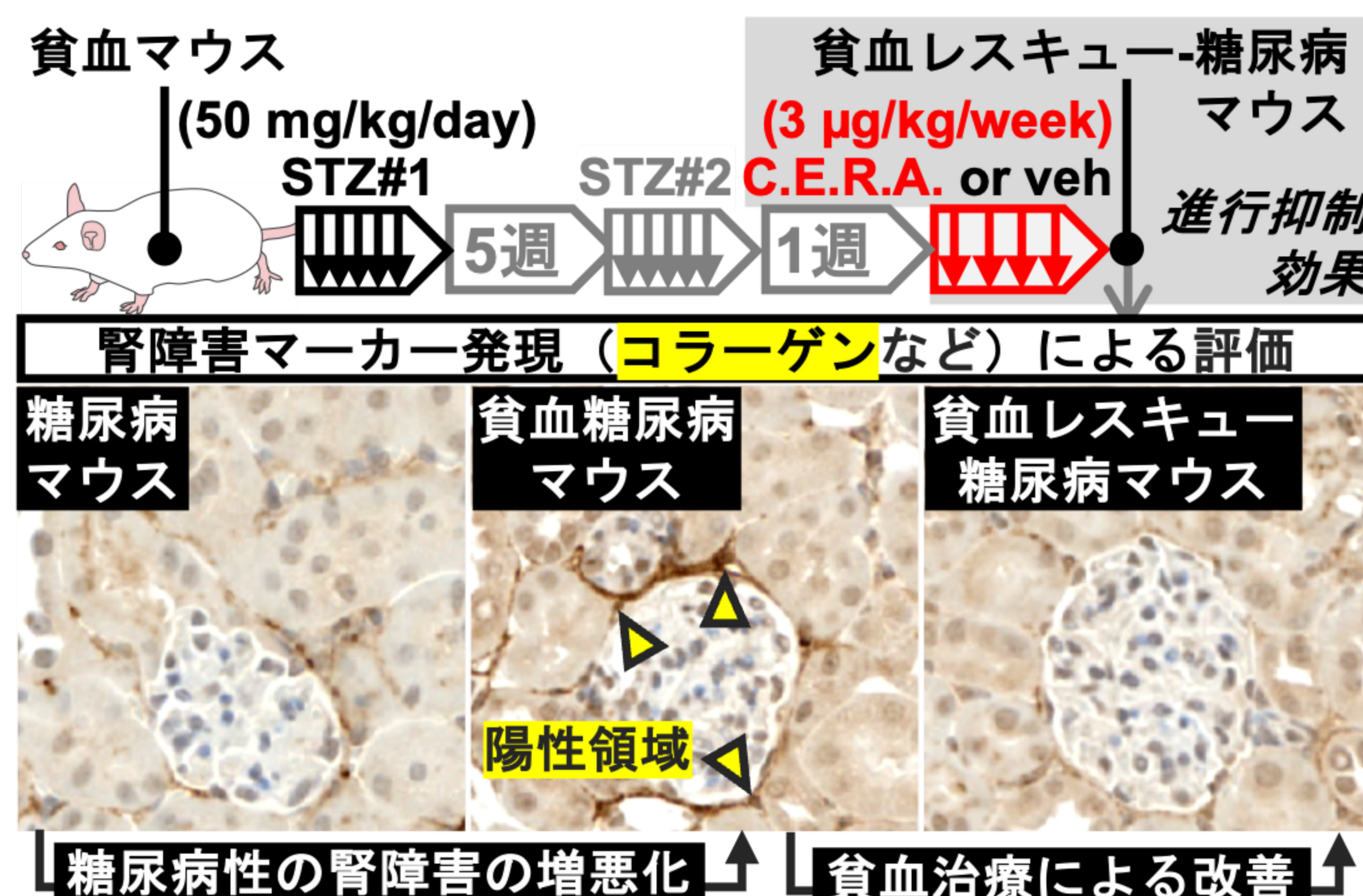


図3 貧血-糖尿病マウスにおける腎臓病病態の増悪化

貧血マウスは、予備的解析からSTZによる糖尿病性の腎障害に対して脆弱であり、通常のSTZマウスでは観察できないコラーゲン産生の増加(腎線維化)を呈することがわかった。これは重篤な糖尿病性腎臓病の病態を反映している。また貧血治療により腎病態が改善していることも見出し、糖尿病性腎臓病の治療における貧血コントロールの重要性が示唆されている。

【本研究完成時に予想されるインパクト】

- 貧血が糖尿病性腎臓病の進行を促進させていることを明らかにする
- 貧血へ治療介入した場合の結果も提示することで、貧血コントロールが腎臓病病態の進行抑制において重要であると示す
- 糖尿病と貧血の併発により、腎臓が低酸素状態であるにも関わらず低酸素環境へ適応できない状態になっていることで、腎臓病の進行を加速させている、といった独創的な分子メカニズムを提唱する

【将来の見通し】

- 貧血による腎臓病病態の増悪化に、低酸素状態が貢献しているかを明らかにするため、糖尿病マウスを低酸素環境で飼育し、同様に重篤な腎障害が発生するか検討する。
- 低酸素応答経路の是正が重要であることを明らかにするために、貧血-糖尿病マウスにHIF活性化剤を継続的に投与し、病態進行の抑制と組換えEPO製剤との表現型の差について評価する。