慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	MR活性化を介した糖尿病性腎症発症・進展の病態解明とその治療的アプローチ法の探求
Sub Title	The analysis of the pathophysiology of MR activation-mediated diabetic nephropathy and the exploration of its novel therapeutic approaches.
Author	中村, 俊文(Nakamura, Toshifumi)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	コントロールマウスと糖尿病モデルマウスを用いて、その腎障害の評価として蓄尿での尿アルブミン、腎組織の各染色による病理学的評価、腎組織における遺伝子発現解析を行い、糖尿病モデルマウスにおいては経時的な尿中アルブミン量の増加やメサンギウム基質増生・炎症性変化・線維化などの腎障害進展を確認した。また、MR標的遺伝子の発現が亢進していることも確認された。加えて、糖尿病モデルマウスに対してMR拮抗薬を継続的に投与し、その効果の多面的な解析を開始している。 Using control mice and diabetic model mice, I evaluated renal damage by staining urine albumin and renal tissues for pathological evaluation and gene expression analysis in renal tissues. In diabetic mice, the development of renal damage such as increased urinary albumin levels, mesangial matrix proliferation, inflammatory changes, and fibrosis over time was confirmed. In addition, I confirmed that the expression of MR target genes was upregulated in the diabetic mice. We have now begun a multifaceted analysis of the effects of continuous administration of MR antagonists to diabetic model mice.
Notes	研究種目：研究活動スタート支援 研究期間：2022～2023 課題番号：22K20914 研究分野：内分泌学、腎臓学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22K20914seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　 ５ 月 ３１ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：研究活動スタート支援
研究期間：2022～2023
課題番号：２２Ｋ２０９１４

研究課題名（和文）MR活性化を介した糖尿病性腎症発症・進展の病態解明とその治療的アプローチ法の探求

研究課題名（英文）The analysis of the pathophysiology of MR activation-mediated diabetic nephropathy and the exploration of its novel therapeutic approaches.

研究代表者
中村　俊文（Nakamura, Toshifumi）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：１０５９４５８３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,200,000円

研究成果の概要（和文）：コントロールマウスと糖尿病モデルマウスを用いて、その腎障害の評価として蓄尿での尿アルブミン、腎組織の各染色による病理学的評価、腎組織における遺伝子発現解析を行い、糖尿病モデルマウスにおいては経時的な尿中アルブミン量の増加やメサンギウム基質増生・炎症性変化・線維化などの腎障害進展を確認した。また、MR標的遺伝子の発現が亢進していることも確認された。加えて、糖尿病モデルマウスに対してMR拮抗薬を継続的に投与し、その効果の多面的な解析を開始している。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の検討により糖尿病性腎症における病理学的特徴や遺伝子発現変動と、MR拮抗薬によるその変動が示された。今後のさらなる詳細な解析が必要であるが、同定された因子・シグナルへの選択的なアプローチを行うことで、選択性と安全性の高い新たな糖尿病性腎症予防・治療法の確立に貢献できることが期待される。ひいては、本研究による成果は糖尿病性腎症による透析導入患者の減少、進行性に増大する医療費の抑制に大きく寄与するものと考えている。

研究成果の概要（英文）：Using control mice and diabetic model mice, I evaluated renal damage by staining urine albumin and renal tissues for pathological evaluation and gene expression analysis in renal tissues. In diabetic mice, the development of renal damage such as increased urinary albumin levels, mesangial matrix proliferation, inflammatory changes, and fibrosis over time was confirmed. In addition, I confirmed that the expression of MR target genes was upregulated in the diabetic mice. We have now begun a multifaceted analysis of the effects of continuous administration of MR antagonists to diabetic model mice.

研究分野：内分泌学、腎臓学

キーワード：糖尿病腎症　ミネラルコルチコイド受容体

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

心血管疾患の高リスク因子である慢性腎障害患者は国内で 1300 万人と推計され、末期腎不全に対する維持透析の医療費は年間 1.6 兆円にも及ぶ。その透析導入最大の原疾患が、推計 1000 万人とされる糖尿病に合併する糖尿病性腎症である。この現状から、医療経済・健康寿命のあらゆる面で糖尿病性腎症発症・進行の抑制が渇望されるが、その治療法は未だ確立していない。しかし近年、大規模臨床研究 FIDELIO-DKD において、Mineralocorticoid receptor (MR)の拮抗薬投与が糖尿病性腎症患者の長期的な生命予後・腎予後を改善することが示された。本試験は糖尿病性腎症の病態における MR 活性化の寄与を強く示唆するものである。その一方で、同薬は高 K 血症の副作用により慢性腎障害患者での使用が制限されうるジレンマが存在しており、より有効かつ安全な治療法確立に向けて、MR 活性化を切り口とした糖尿病性腎症の病態解明が求められている。また、MR は心血管組織・骨髄球などの様々な細胞で炎症・線維化の惹起や酸化ストレスなどの多様な機能に関与することが示されているが、実際に複数の腎障害モデルにおいても、細胞特異的な MR 機能が各病態形成に寄与することが報告されている。さらに申請者は、リガンド負荷による MR の病的活性化がプロテオグリカンの 1 つである Biglycan の発現を糸球体内で促進し、その Biglycan がマクロファージに発現する toll-like receptor 4 (TLR4)のリガンドとして機能することで、TLR4 を起点とした炎症性カスケード活性化（以下、Biglycan カスケード）・マクロファージ浸潤をもたらすことを明らかにした。

２．研究の目的

本研究では上述の成果と FIDELIO-DKD 試験結果を踏まえ、糖尿病腎症における腎・糸球体内遺伝子発現とその MR 依存性について解析を進めることで、糖尿病性腎症における MR 活性化と、細胞種特異的な炎症性カスケードや細胞内・間シグナルの連関を解析し、その治療的アプローチ法探索につながる病態解明を目指す。

３．研究の方法

糖尿病モデルマウスにおける腎皮質・糸球体での組織傷害、マクロファージ浸潤、炎症・酸化ストレス、さらには上述の Biglycan カスケードの活性を評価する。また、同モデルに対して MR 拮抗薬を持続的に投与し、上記で確認された糖尿病腎症での病的状態の変動を mRNA／蛋白発現評価や組織学的評価を用いて解析する。腎症改善に有効な MR 拮抗薬の至適投与量についても比較検討した。

４．研究成果

今回の研究においては、糖尿病性腎症に対する Mineralocorticoid receptor (MR)拮抗薬の臨床的有用性が大規模臨床研究 FIDELIO-DKD で示されたことを背景に、糖尿病性腎症の腎糸球体傷害のメカニズムを MR 活性化を観点として解析している。まず、コントロールマウスと糖尿病モデルマウスを用いて、その腎障害の評価として代謝ケージを用いた蓄尿での尿アルブミン、腎組織の各染色による病理学的評価、腎組織における遺伝子発現解析を行い、糖尿病モデルマウスにおいては想定通りの経時的な尿中アルブミン量の増加、メサンギウム基質増生・炎症性変化・線維化などの腎障害進展を確認した。また、遺伝子発現解析においても同様に、糖尿病モデルマウスの腎組織においては MR 標的遺伝子である ENaC、申請者の先の研究で着目した Biglycan，そ

の他炎症・線維化マーカーの発現がコントロールマウスに比較して亢進していることを確認した。糸球体サンプルの保存も行ったため、今後追加で解析予定である。また、糖尿病モデルマウスに対して MR 拮抗薬を継続的に投与し、その効果の多面的な解析を開始している。現時点では各点での尿アルブミン、上記遺伝子発現の変動傾向を認めているが、糖尿病腎症モデルの腎症改善に向けた最適な投与量が定まっていないため、今後各負荷量での n を増やすことで適切な投与量を設定した後に厳密な効果判定とそのメカニズム解明に進むこととした。

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　2件／うちオープンアクセス　2件）

１．著者名 Nakamura Toshifumi、Bonnard Benjamin、Palacios-Ramirez Roberto、Fernandez-Celis Amaya、Jaisser Frederic、Lopez-Andres Natalia	４．巻 23
２．論文標題 Biglycan Is a Novel Mineralocorticoid Receptor Target Involved in Aldosterone/Salt-Induced Glomerular Injury	５．発行年 2022年
３．雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	６．最初と最後の頁 6680～6680
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23126680	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 Jo Rie、Shibata Hirotaka、Kurihara Isao、Yokota Kenichi、Kobayashi Sakiko、Murai-Takeda Ayano、Mitsuishi Yuko、Hayashi Takeshi、Nakamura Toshifumi、Itoh Hiroshi	４．巻 46
２．論文標題 Mechanisms of mineralocorticoid receptor-associated hypertension in diabetes mellitus: the role of O-GlcNAc modification	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Hypertension Research	６．最初と最後の頁 19～31
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-022-01036-6	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 －

１．著者名 Figueroa Stefanny M.、Bertocchio Jean-Philippe、Nakamura Toshifumi、El-Moghrabi Soumaya、Jaisser Frederic、Amador Cristian A.	４．巻 15
２．論文標題 The Mineralocorticoid Receptor on Smooth Muscle Cells Promotes Tacrolimus-Induced Renal Injury in Mice	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Pharmaceutics	６．最初と最後の頁 1373～1373
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics15051373	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1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 Toshifumi Nakamura, Benjamin Bonnard, Roberto Palacios-Ramirez, Amaya Fernandez-Celis, Frederic Jaisser and Natalia Lopez-Andres
２．発表標題 Biglycan, a newly identified mediator of mineralocorticoid receptor activation-induced nephropathy
３．学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension（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