

様式(7)

論文内容要旨

報告番号	甲栄第 264 号	氏名	前田 彰
題目	The Role of Extracellular Phosphate Levels on Kidney Disease Progression in a Podocyte Injury Mouse Model (ポドサイト傷害マウスモデルを用いた腎症進展に対する細胞外リン濃度の役割)		
<p>慢性腎臓病 (Chronic kidney disease (CKD)) に伴うミネラル代謝異常、特に高リン血症は、二次性副甲状腺機能亢進、骨代謝異常症、および血管石灰化などの合併症の主な増悪因子である。また、高リン血症は、上記の合併症に加えて、腎機能にも直接関与することが示唆されているが、その詳細は明らかではない。CKD 患者の多くは、糖尿病性腎症や糸球体腎炎といった糸球体病変を伴う原疾患が多いが、糸球体病変に起因した高リン血症のモデルマウスが利用できないため、糸球体や尿細管障害へのリンの影響は十分検討されていない。本研究では、ヒトの糸球体病変に類似したマウスモデルの確立を目指し、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 誘導による高リン血症マウスモデルを構築することで、高リン血症の腎障害進展への関与、およびリン制限による病態改善効果を検討した。</p> <p>ヒト CD25 をポドサイト特異的に発現する遺伝子改変マウス (NEP25 マウス) を用い、LMB2-immunotoxin を投与することにより、ポドサイト傷害と FSGS の誘導を調べた。また、本モデルマウスにおけるミネラル代謝異常を検討した。それらの結果、NEP25 マウスモデルにおいて、病態惹起後、腎機能低下が確認され、その後血清リン濃度の上昇、及び血清 fibroblast growth factor 23 (FGF23) 及び parathyroid hormone (PTH) の増加が観察された。次に、リン吸着剤である Sevelamer を投与し、高リン血症改善作用および腎障害進展抑制効果を評価した。その際に、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤 (降圧剤) である Captopril を病態評価のコントロールとして比較検討した。それらの結果、Sevelamer 投与による、高リン血症の改善、及び尿中リン排泄率の抑制、血清 FGF23 及び PTH 濃度の低下が観察された。さらに、Sevelamer の高用量及び Captopril 群では、血清クレアチニンの有意な改善作用が見られた。また、Captopril 群と同様に、Sevelamer 投与による糸球体及び尿細管傷害の改善が観察された。さらに、尿細管傷害マーカー解析から、Sevelamer 投与による尿細管上皮細胞に対する保護効果が見られた。しかし、Sevelamer 群では、Captopril で見られる尿タンパクの抑制効果は得られなかった。一方、腎保護作用を示す Klotho の mRNA 発現が、病態惹起群では低下しているのに対して、Sevelamer 投与群ではその低下が減弱していた。また、病態惹起群において、腎石灰化は確認されなかったが、血清中のリン・カルシウム積の上昇とリンクした、Serum T50 (血清における細胞傷害性 Calciprotein particle 形成時間) の改善が、Sevelamer 群で観察された。</p> <p>以上より、FSGS を呈する NEP25 マウスモデルを作製することで、糸球体病変から誘導される高リン血症マウスモデルを構築した。また、本研究により、リン制限が糸球体病変から起こる尿細管傷害に対する保護作用に有用である可能性が示された。そのメカニズムは、Captopril 群で観察される尿タンパクの抑制効果が Sevelamer 群では見られないことから、ACE 阻害剤とは異なる可能性が考えられた。さらに、高リン血症抑制の腎保護作用は、Klotho 発現の保持や CPPs 形成抑制の関与が示唆された。今後、NEP25 マウスモデルを用いることで、腎障害進展へのリンの関与についての検討が可能になることが期待される。</p>			

報告番号	甲 栄 第 264 号	氏名	前田 彰
審査委員	主査 竹谷 豊 副査 濱田 康弘 副査 酒井 徹		
題目	The Role of Extracellular Phosphate Levels on Kidney Disease Progression in a Podocyte Injury Mouse Model (ポドサイト傷害マウスモデルを用いた腎症進展に対する細胞外リン濃度の関与)		
著者	Akira Maeda, Naoshi Fukushima, Naoshi Horiba, Hiroko Segawa, Kenichi Miyamoto <i>Nephron</i> . 2019;1-12.に発表済		
要旨	<p>慢性腎臓病 (Chronic kidney disease ; CKD) に伴うミネラル代謝異常、特に高リン血症は、二次性副甲状腺機能亢進、骨代謝異常、および血管石灰化などの合併症の主な増悪因子である。CKD患者の多くは、糖尿病性腎症や糸球体腎炎といった糸球体病変を伴う原疾患が多いが、糸球体病変に起因した高リン血症のモデルマウスが利用できないため、糸球体や尿細管障害へのリンの影響は十分検討されていない。本研究では、ヒトの糸球体病変に類似したマウスモデルの確立を目指し、巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis; FSGS) 誘導による高リン血症マウスモデルを構築することで、高リン血症の腎障害進展への関与、およびリン制限による病態改善効果を検討した。</p> <p>ヒトCD25をポドサイト特異的に発現する遺伝子改変マウス(NEP25マウス)を用い、immunotoxinを投与することにより、ポドサイト傷害とFSGSの誘導を惹起した。このように病態を惹起したNEP25マウスモデルにおいて、腎機能低下と共に、血清リン濃度の上昇、血清 fibroblast growth factor 23 (FGF23) およびparathyroid hormone (PTH)の増加を確認した。次に、リン吸着剤であるSevelamerあるいは降圧薬であるCaptoprilを投与し、高リン血症改善作用および腎障害進展抑制効果を評価した。それらの結果、Sevelamer投与による高リン血症の是正、尿中リン排泄率の抑制、血清FGF23およびPTH濃度の低下が観察された。Sevelamerの高用量およびCaptopril群では、血清クレアチニンの有意な低下が見られた。また、Captopril群と同様に、Sevelamer投与により糸球体および尿細管傷害の改善が観察された。さらに、尿細管傷害マーカー解析から、Sevelamer投与による尿細管上皮細胞に対する保護効果が確認された。一方、腎保護作用を示すKlothoのmRNA発現が病態惹起群では低下しているのに対して、Sevelamer投与群では観察されなかった。また、病態惹起群において、腎石灰化は確認されなかったが、血清中のリン・カルシウム積の上昇とリンクしたSerum T50 [血清における細胞傷害性calciprotein particle(CPP)形成時間]の改善がSevelamer群で観察された。これらの結果、高リン血症の是正による腎保護作用に、Klotho発現の保持やCPP形成抑制の関与が示唆された。</p> <p>以上より、FSGSを呈するNEP25マウスを作製することで、糸球体病変から誘導される高リン血症マウスモデルを構築した。また、モデル動物の病態解析により、リン制限が糸球体病変から起こる尿細管傷害に対する保護作用に有用である可能性が示された。本研究は、腎障害進展へのリンの関与を、NEP25マウスモデルにより解明したものであり、CKDにおけるリン管理に重要な知見を与えることから博士(栄養学)の授与に値すると判定した。</p>		