

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	安間 太郎
研究機関名	三重大学大学院医学系研究科
所属部署名	代謝内分泌内科学
役職名	講師
研究課題名	細菌叢由来ペプチドに着目した糖尿病における心腎連関メカニズムの解明
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

細菌叢由来ペプチド corisin の心腎線維化との関連を明らかにするために糖尿病性腎臓病マウスを用いた動物実験を開始した。まず以下の方法で糖尿病性腎臓病マウスの表現型の解析を行った。TGF β 過剰発現による腎線維化マウスにストレプトゾトシン腹腔内注射により糖尿病を誘発して、経時的に血液・尿の採取を行い、腎機能悪化により糖尿病性腎臓病の発症を確認した。その後、心腎摘出を行い、病理組織にて両臓器の線維化が進行していることを明らかにした。また、本マウスにおいて心不全のバイオマーカーである血中 BNP が上昇していることを確認し、糖尿病における心腎連関を評価するのに適したモデルであることを確認した。腎組織の corisin 免疫染色を行ったところ、糖尿病性腎臓病マウスでは特に糸球体内部や血管内皮、間質の炎症細胞で強い染色を認め、傷害部位への集積が示唆された。動物実験と並行して細胞実験を進めた。以前に corisin がミトコンドリアを介する内因性アポトーシスを活性化することを報告したが、今回、corisin がポドサイトに投与された後にミトコンドリアに集積することが確認された。また corisin は血管内皮細胞においてはアポトーシスを誘導するだけでなく、外因系凝固経路の開始因子である組織因子の活性を増加させ、抗凝固因子であるトロンボモジュリンの活性を低下させることが明らかとなり、corisin による血管内皮障害が示唆された。これらの生理活性は心腎の組織傷害の機序として重要であると考えられ、動物実験の検体においても今後、凝固因子の評価を行う予定である。糖尿病患者の血液尿検体の収集は順調に進んでおり、次年度以降にヒト検体での corisin 配列の確認を行うことができる見込みである。