

論 文 内 容 要 旨

Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Exerts an
Anti-Inflammatory Action and Protects against
Diabetic Nephropathy Development in KK-Ay
Obese Diabetic Mice

(KK-Ay 肥満糖尿病マウスモデルにおける

Xanthine Oxidase 阻害剤 Febuxostat の抗炎症作用
と糖尿病性腎症発症抑制作用について)

International Journal of Molecular Sciences. Sep
21;20(19):4680. 2019.

主指導教員：浅野 知一郎教授

(医系科学研究科 医化学)

副指導教員：東 幸仁教授

(原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理)

副指導教員：中津 祐介講師

(医系科学研究科 医化学)

水野 優

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

糖尿病性腎症は末期腎不全の主要な原疾患であり、慢性的な高血糖状態に起因した細胞・組織障害と腎血行動態異常の結果生じる腎疾患である。また、高尿酸血症はインスリン抵抗性を引き起こし、糖尿病腎症の進行に関する独立した危険因子として知られている。高尿酸血症治療薬であるキサンチンオキシターゼ (Xanthine Oxidase, XO) 阻害薬は、種々の慢性腎不全に対して腎保護効果を発揮することが報告されており、高尿酸血症の改善を介さない腎保護作用を有する可能性も推測されている。しかしながら、糖尿病性腎症における XO 阻害薬による腎保護効果の詳細な発症機構は、不明な点が残されている。

本研究では、肥満・高血糖を発現する 2 型糖尿病モデルマウスである KK-Ay マウスを用いて、糖尿病性腎症における XO 阻害薬である Febuxostat による腎保護の効果を検討した。

【方法】

8 週齢の KK-Ay マウスに 1mg/kg per day の Febuxostat 投与を 12 週間行った Febuxostat 群 (KK-Ay Feb 群) と Febuxostat 非投与群 (KK-Ay cont 群) を作成、また対照群 (Cont 群) として C57BL/6 マウスを使用し腎機能と腎組織について解析を行った。

【結果】

12 週間後の KK-Ay マウスは、Febuxostat の投与・非投与に関わらず Cont 群と比較して、体重の増加、空腹時高血糖、グリコアルブミン高値が見られた。一方で、血中尿酸値に関しては、Febuxostat 投与された KK-Ay Feb 群は、KK-Ay cont 群と比較して有意に改善が見られた。また、腎機能について KK-Ay マウスでは Cont 群と比較して、尿中アルブミン値の高値が見られたものの、KK-Ay Feb 群ではその改善が見られた。

糖尿病性腎症では腎病理形態学的所見としてメサングウム融解、びまん性病変、滲出性病変、結節性病変といった特徴的な糸球体病変が報告されている。そこで本研究では腎組織について Hematoxylin-Eosin (HE) 染色、Peroxide acid-Schiff (PAS) 染色により半定量的に糸球体病変の程度を評価したところ、KK-Ay マウスでは Cont 群と比較して HE 染色、PAS 染色ともに糸球体障害が強かったものの、KK-Ay Feb 群では KK-Ay Cont 群と比較して有意に糸球体障害が抑制されていた。

更に、炎症性サイトカインやケモカインの発現上昇が糖尿病性腎症の病態に関与しているとの報告があることから、腎組織中の mRNA 量について解析したところ、KK-Ay マウスでは腎組織中で炎症性サイトカインである IL-1 β 、IL-6、MCP-1 の mRNA 量が Cont 群と比較して有意に増加したものの、KK-Ay Feb 群では KK-Ay cont 群と比較してその発現量は抑制されていた。炎症性ケモカインである CXCL1、CXCL2、CXCL5 の mRNA 量については、KK-Ay Feb 群と KK-Ay cont 群の間での有意差は見られなかったものの、同様の抑制傾向を示した。

糖尿病性腎症の末期では、腎線維化が見られる。そこで本研究では腎組織について Azan 染色により半定量的に線維化病変を評価したところ、KK-Ay マウスでは Cont 群と比較して線維化が

強く見られたものの、KK-Ay Feb 群では KK-Ay cont 群と比較して有意に線維化が抑制されていた。腎組織中の mRNA 量について解析したところ、KK-Ay マウスでは腎組織中で線維化マーカーである Collagen 1a1 の mRNA 量が Cont 群と比較して有意に増加していた。しかしながら、KK-Ay Feb 群と KK-Ay cont 群の間で発現量に有意差は見られなかった。

また、Febuxostat は XO による活性酸素の発生を抑制すると報告されている。そこで本研究では腎組織での酸化ストレスについても検討した。KK-Ay マウスでは Cont 群と比較して内皮細胞障害マーカーである ICAM-1, VCAM-1、小胞体ストレスマーカーである CHOP の mRNA 量が有意に増加した。しかしながら、KK-Ay Feb 群は KK-Ay cont 群と比較して発現抑制傾向はみられたものの有意差には至らなかった。

【結論】

肥満・高血糖を発現する 2 型糖尿病モデルマウスである KK-Ay マウスにおいて、XO 阻害薬である Febuxostat を投与することで、高血糖の是正を介さない腎の炎症抑制効果が発揮され、その結果、糖尿病性腎症の進展が抑制される可能性が推測された。