

テーマ：実験的糖尿病性腎症のモデルマウス

■ 背景

糖尿病に長く罹患すると腎糸球体が障害されて、腎臓の濾過機能が低下し糖尿病性腎症へと陥る。病変がさらに進行すると浮腫や高血圧などを伴い、最後は人工透析へと移行することになる。治療にはACE阻害剤やARBが用いられており、一部有効性を示す患者もいるが、基本的にこれらは対処療法剤であり疾患の本質に迫るものではない。糖尿病性腎症における組織病変を正しく評価するには腎生検が必要だが、侵襲性の点から容易ではなく、また病態進行も個人差が大きい。腎症の治療薬開発が進まない理由の1つに多様な臨床病態を反映した適切な動物モデルがないことが挙げられる。

■ 講座での成果

当講座では下記の糖尿病性腎症の動物モデルを確立済である。

①eNOSノックアウトマウス

STZ 処置5カ月後の結果を右表に示す。野生型と比較してeNOSノックアウトマウスはヒト糖尿病性腎症の特徴である糸球体でのメサンギウム融解・結節病変やフィブリン沈着などが認められる。

また、糸球体基底膜の肥厚やコラーゲン沈着も

認められる。現時点ではヒト糖尿病性腎症の適切なモデルとされている。

(J Am Soc Nephrol, 18, 539, 2007)

	Wild		eNOS KO	
	vehicle	STZ	vehicle	STZ
血糖 (mg/dl)	137±5	392±30*	143±18	392±72*
BUN (mg/dl)	16.2±2.4	18.5±2.5*	19.6±1.4	34.8±5.6*
Alubmin/creatinine	0.25±0.08	0.56±0.23*	2.7±0.96	10.8±5.32*
mesangiolysis (%)	0	0	1.2±0.7	10.4±5.6*
fibrin deposition (%)	0	0	1.8±0.7	5.4±6.1*

②db/dbマウス

12週齢での血液・尿中パラメータの変化を結果を右表に示す。血糖値および尿中アルブミンの顕著な上昇が認められる。また病理組織面では、早期腎症の病態である糸球体へのコラーゲン沈着や尿細管障害などが観察される。

	Wild	db/db
血糖 (mg/dl)	99±9.1	428±28*
BUN (mg/dl)	21.4±5.5	23.1±1.4
Serum creatinine (mg/dl)	0.1±0.03	0.1±0.06
creatinine clearance (x10 ⁻³)	1.4±0.49	0.34±0.12*
Urine albumin (mg/16h)	6.1±2.8	32.2±6.0

③低容量STZによる糖尿病性腎症モデルマウス

少量STZの頻回投与によりSTZそのものの尿細管への影響を

最小限に抑えるように配慮したモデルであり、早期糖尿病性腎症を検討することができる。

(Am J Physiol Renal Physiol, 298, F609, 2010)

■ 糖尿病性腎症に関する共同研究

当講座が保有する複数の糖尿病性腎症モデルを用いることで、医薬候補品の薬効を総合的に評価することが可能である。血液・尿中パラメーターの測定は無論のこと、腎組織の病理組織学的評価も対応出来る。また、糖尿病性腎症治療薬開発における非臨床/臨床試験パッケージ、あるいは臨床試験でのバイオマーカーについてコンサルテーションも承ります。

■ お問い合わせ先

滋賀医科大学 研究推進課 産学連携係 電話:077-548-2847 メール: hqsangaku@belle.shiga-med.ac.jp