

NEWS RELEASE

ゼブラフィッシュで糖尿病性腎症の治療をめざす

糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築

- 糖尿病によるネフローゼ症候群は慢性腎不全の最大原因
- これまで研究してきた糖尿病ゼブラフィッシュから、腎症モデルを新たに開発
- このゼブラフィッシュは糖尿病が進むにつれ、蛋白尿が出てきて腎不全になる
- 蛋白尿に蛍光タンパク質を発現させることにより、出てくる蛋白尿の量を評価

【概要】

慢性腎不全・人工透析の最も多い原因は糖尿病に起因します。糖尿病の進行とともに腎臓の濾過機能をつかさどる糸球体が破壊され、蛋白尿・ネフローゼ症候群となります。私たちは2017年に発表した世界初の2型糖尿病モデルゼブラフィッシュをベースに、糖尿病性腎症モデルを構築しました。このモデルは糖尿病が進行するにつれ、腎臓糸球体に障害が起こり、蛋白尿を発症します。蛋白尿に蛍光タンパク質を発現させることにより、飼育環境内(水槽内)に出てくる蛋白尿の量を測定可能にしました。糖尿病性腎症患者と本モデルゼブラフィッシュの腎臓の遺伝子発現を網羅的に比較し、両者の類似性を証明し、既存の糖尿病治療薬メトホルミンの腎症に対する治療メカニズムを明らかにしました。

【背景】

現在、糖尿病は世界的に増加しており、多大な健康問題を引き起こしています。20歳以上の成人約5億3700万人が1型あるいは2型糖尿病に罹患しており、2030年には6億4300万人、2045年には7億8300万人に増加すると予測されています。糖尿病による3大合併症として糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、神経障害があり、死亡原因となっています。このうち糖尿病性腎症は、糖尿病患者における最も一般的で重篤な死因の一つであり、最終的には腎不全となり、人工透析の需要が世界的に増加しています。

正常な腎臓はフィルターの役割を果たし、水分や小さな分子は通過させながら、タンパク質などの大きな分子を保持します。しかし、糖尿病患者では長期間の高血糖症によりこのフィルタリング機能が損傷し、尿中にアルブミンなどのタンパク質が漏れ出します。この尿中の過剰なタンパク質は、病気の重症度を示すアルブミン尿または蛋白尿と定義され、治療の指針として臨床的に使用されています。重篤な蛋白尿はネフローゼ症候群を引き起こし、腎不全のみならず低タンパク血症による低栄養・浮腫の増悪、血栓症(肺梗塞、心筋梗塞、脳梗塞など)や感染症などを合併するリスクを増加させます。

糖尿病性腎症は、早期発見・適切な医療的管理により進行を遅らせることは可能ですが、治癒させることはできない疾患です。私たちは2017年に発表した2型糖尿病モデルゼブラフィッシュ(Zang L, Shimada Y, Nishimura N. *Sci Rep.* 2017;7:1461)を基盤に、蛋白尿をモニタリングできる糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築に成功しました。

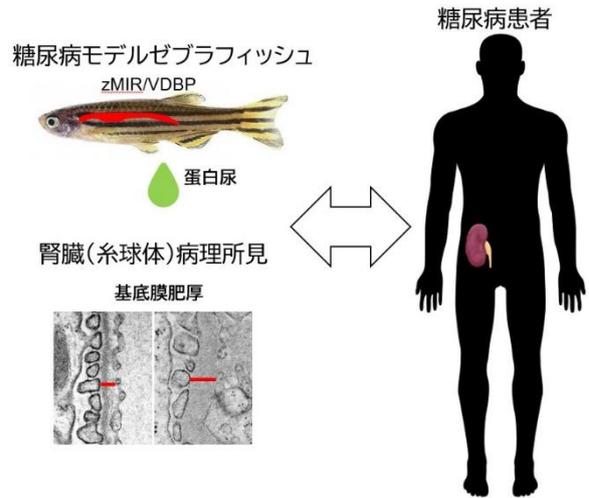
【研究内容】

糖尿病を発症する Tg(acta1:dnIGF1R-EGFP)系統ゼブラフィッシュと、蛋白尿を可視化する能力を持つ Tg(l-fabp::VDBP-GFP)系統を交配し、zMIR/VDBP と名付けたゼブラフィッシュを作製しました。過剰に餌を与えられた zMIR/VDBP は、野生型のゼブラフィッシュには観察されない重度の高血糖と

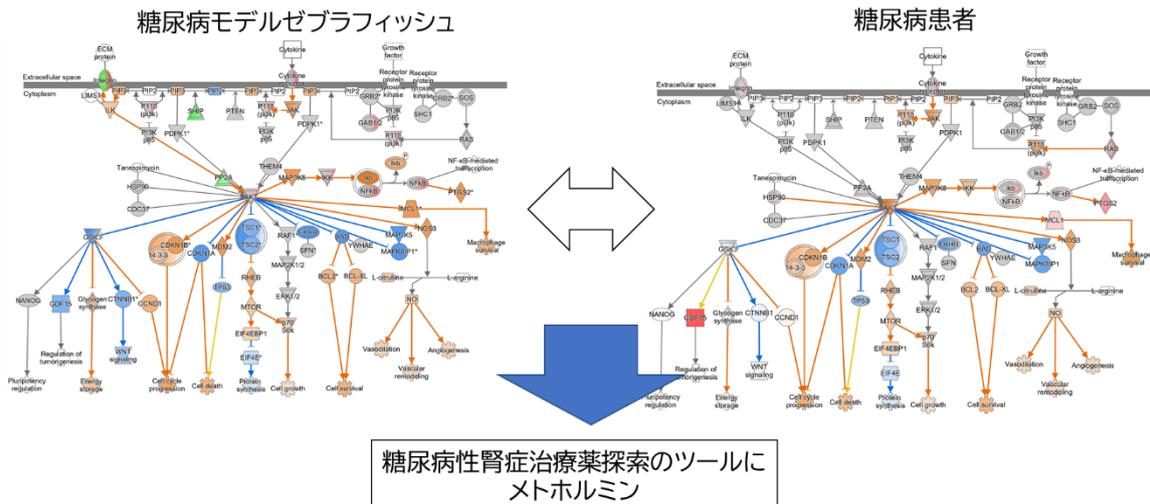
蛋白尿を発症しました。この蛋白尿は GFP タンパク質でラベルされており、飼育水中における蛋白尿の定量を可能にしました。腎臓の病理組織学的検査では、糖尿病性腎症に似た特徴、例えば糸球体基底膜の肥厚、足細胞（ポドサイト）過程の消失、糸球体硬化が明らかになりました。

これらの腎臓における網羅的遺伝子発現解析 (RNA-seq) の結果、糖尿病性腎症ゼブラフィッシュの腎臓は糖尿病性腎症患者の遺伝子発現パターンと類似していることが明らかとなりました。特に、糖尿病性腎症患者の初期段階で観察される現象である、PI3K/AKT パスウェイが、本ゼブラフィッシュでも活性化されていました。さらに、糖尿病治療薬の1つメトホルミンは AKT の活性を調節することによって、ゼブラフィッシュの高血糖と蛋白尿を改善しました。

糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築



網羅的遺伝子発現解析 (RNA-seq) により腎症ゼブラフィッシュとヒトの発症メカニズムが似ていることが明らかに



本研究の成果は、zMIR/VDBP ゼブラフィッシュが人間の糖尿病性腎症の発症・進展メカニズムを解明し、その治療法開発のための強力なツールとなることが期待されます。

本研究は三重大学大学院地域イノベーション学研究所、大学院医学系研究科(統合薬理・腎臓内科)、藤田医科大学、米国マウントサイナイ大学との共同で、JSPS 科研費 JP18K08240、JP21K08228 の支援を受けて行われました。

【今後の展望】

現在、私たちのグループは次の段階としてこの糖尿病性腎症ゼブラフィッシュとヒト由来培養ポドサイトを用いて、症状の改善を促進する「治療遺伝子」の探索を行っています。ポドサイト修復・再生を中心に、不治の病である糖尿病性腎症の治療法開発を目指しています。

【用語解説】

ゼブラフィッシュ: 体長 3-4cm の小型脊椎魚類であり、人間の遺伝子と約 70% 共通しており、透明な胚と急速な発達を持つため、病態モデルとして医学研究に広く用いられています。遺伝子操作が容易で、繁殖力が高くコストも低いため、さまざまな疾患の研究に適しています。

【論文情報】

掲載誌: Disease Models & Mechanisms
掲載日: 2024年5月29日
論文タイトル: A zebrafish model of diabetic nephropathy shows hyperglycemia, proteinuria and activation of the PI3K/Akt pathway
著者: Liqing Zang, Sei Saitoh, Kan Katayama, Weibin Zhou, Norihiro Nishimura, and Yasuhito Shimada

<本件に関するお問合せ>

三重大学大学院地域イノベーション学研究科 臧 黎清

TEL: 059-231-5405 E-mail: liqing@doc.medic.mie-u.ac.jp

三重大学大学院医学系研究科 島田 康人

TEL: 059-231-5411 E-mail: shimada.yasuhito@mie-u.ac.jp