

**研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	川崎医科大学 総合老年医学
<b>氏 名</b>	角谷 裕之
<b>研究テーマ</b>	糖尿病性腎臓病における糸球体内皮 Glycocalyx の恒常性破綻と炎症細胞の連関機序の解明

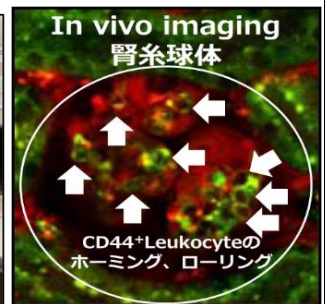
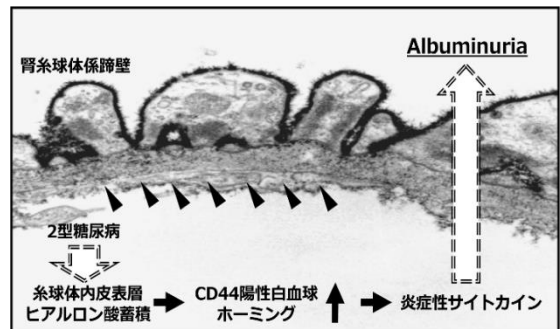
- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
 (図表、写真などの貼付を含む)

**【概要】** 糖尿病性腎臓病 (DKD) は国民の健康寿命延伸の阻害要因であり、その基盤病態の解明と有効な予防・治療法開発が喫緊の課題である。本研究で、DKD の病態進展において腎糸球体内皮表層の glycocalyx の質的・量的破綻が、アルブミン尿出現の一機序である可能性が示唆された。また、その病態には、CD44 陽性 leukocyte が重要な役割を担っている可能性があることを生体 in vivo imaging 技術を用いて検証した。DKD 発症・進展において glycocalyx の恒常性破綻と炎症細胞浸潤との関連性が示唆された。

**【研究目的】** アルブミン尿が DKD の早期病態であり、糸球体内皮 glycocalyx の恒常性の破綻がアルブミン尿出現に関与している。「DKD では、糸球体内皮 Glycocalyx の恒常性の破綻 (質的・量的異常) により、CD44 陽性白血球の糸球体内皮へのホーミングが増加し局所に炎症を惹起し腎症が進展する」との仮説証明を通して、DKD における糸球体内皮 HA-CD44 陽性白血球の相互作用を検討し、DKD 治療戦略立案に資することを目的とする。

**【研究手法】** 生体マウスにおいて腎糸球体を可視化し、ヒアルロン酸-CD44 陽性細胞の相互作用を in vivo imaging 技術を用いて評価する。共焦点レーザー顕微鏡を用いると、励起波長が短く光毒性が低いため、深部まで低侵襲にて長時間観察可能である。時間・空間分解能が高く、蛍光標識した小分子の生体内挙動が 3 次元的に動画で記録可能である。Alexa594 で蛍光標識した bovine serum albumin (BSA) を同マウスに経動脈投与することで血管を赤色にリアルタイムに可視化し、次に FITC (Fluorescein isothiocyanate) 488 でラベリングした anti-mouse CD44 antibody を経動脈投与することで循環血中の CD44 陽性 Leukocyte を緑色で可視化する。

**【研究成果】** 循環血中の CD44 陽性 Leukocyte が糖尿病進展に伴い増加しているのかどうかを検討した。野生型マウス、db/db マウス、eNOS 欠損 (eNOSKO)-db/db マウスの 5 週齢、10 週齢、15 週齢における血清を採取してフローサイトメトリーで評価した。野生型マウスと比較して db/db マウス、eNOSKO-db/db マウスで顕著に増加していた。また、腎糸球体を可視化後、抗 CD44 抗体を経動脈投与した結果、糸球体への同 Leukocyte のホーミング数は、野生型マウスと比較して eNOS-/-STZ および eNOS-/-db/db マウスで顕著に増加していた。CD44 陽性 Leukocyte が DKD の病態進展に寄与している可能性が示唆された。



研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	川崎医科大学 総合老年医学
氏	名	角谷 裕之

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>	
1	<b>Kadoya H</b> , Hirano A, Umeno R, Kajimoto E, Iwakura T, Kondo M, Wada Y, Kidokoro K, Kishi S, Nagasu H, Sasaki T, Taniguchi S, Takahashi M, Kashihara N. Activation of the inflammasome drives peritoneal deterioration in a mouse model of peritoneal fibrosis. <i>FASEB J.</i> 37(9): e23129, 2023. 査読有
2	Kidokoro K, <b>Kadoya H (co-first author)</b> , Cherney DZI, Kondo M, Wada Y, Umeno R, Kishi S, Nagasu H, Nagai K, Suzuki T, Sasaki T, Yamamoto M, Kanwar YS, Kashihara N. Insights into the Regulation of GFR by the Keap1-Nrf2 Pathway. <i>Kidney360.</i> 4(10): 1454-1466, 2023. 査読有
3	<b>角谷 裕之</b> . 【生体イメージングの最前線-絶え間ない技術革新と生命医科学の新展開】イメージングで免疫系や生体恒常性を解析する 生体イメージングを用いた腎疾患の病態解析. 医学のあゆみ. 286 巻 5 号, Page446-454(2023.07) 査読無
4	長洲 一, <b>角谷 裕之</b> . 腎臓病の進展メカニズムと免疫 腎疾患進展におけるインフラマソーム活性化の意義. 腎臓内科. 16 巻 4 号, Page460-466(2022.10) 査読無
5	
6	
7	
8	
9	
10	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023.10	第 53 回日本腎臓学会西部学術大会. <u>角谷 裕之</u> , 長洲 一. 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬による腎保護作用の可能性.
2	2023.06	第 66 回日本腎臓学会学術総会. 平野 憲, <u>角谷 裕之</u> , 松浦 巧, 車谷元, 城所 研吾, 柏原 直樹. 腎不全モデルマウスにおけるプロスタサイクリン誘導体の腸管微小血流及びバリア機能に対する作用の検討.
3	2022.06	第 66 回日本腎臓学会学術総会. <u>角谷 裕之</u> , 長洲 一, 岸 誠司, 佐々木 環, 柏原 直樹. ESKD 患者における慢性炎症 腎疾患進展におけるインフラマソーム活性化の意義.
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		