

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

所 属	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
氏 名	田中 真司
研究テーマ	迷走神経刺激による糖尿病性腎臓病進展予防効果の検討

- 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）

研究目的

本邦において末期腎不全の原疾患の第一位である糖尿病性腎臓病に対する新規治療法の開発が望まれている。近年、神経系と免疫系の相互作用は様々な臓器で注目されており、その中でも迷走神経刺激は臨床試験を含め、様々な炎症性疾患において抗炎症効果を有することが示されてきた。本研究は、申請者のこれまでの仕事を基にして非侵襲的・反復的に迷走神経刺激をマウスに施行する方法を確立すること、そしてその方法を用いて迷走神経刺激が抗炎症効果を介して糖尿病性腎臓病の進展を予防するという仮説を検証することを目的とした。

研究手法

オプトジェネティクスは、ChR2（波長 470 nm 付近の青色光を受容すると非選択的陽イオンチャネルが開口し、ChR2 発現神経細胞は興奮する）などの光感受性タンパクを特定の細胞に発現させ、その細胞に光を照射することにより細胞の機能（主に神経細胞の興奮・抑制）を操作する手法である。申請者は留学先（前所属先）で、オプトジェネティクスを用いた迷走神経刺激の系を確立し、迷走神経遠心性・求心性線維を選択的に刺激し、それぞれの線維の刺激が独立した神経回路を活性化し急性腎障害に対して保護的に働くことを見出した（2021 PNAS）。しかし、動物実験において侵襲的な迷走神経刺激手術の反復は難しく、慢性疾患である糖尿病性腎臓病に対する有効性の検証は困難であった。波長が短い青色光は透過度が低いため、非侵襲的に体外から皮膚などを通して青色光を頸部迷走神経に照射することは不可能である。一方、近赤外光など透過度の高い長波長光を用いれば体外から照射しても頸部迷走神経に到達するが、そのような長波長光に反応する光感受性タンパクは現在のところ知られていない。NaYF₄:Yb/Tm ナノ粒子は波長 980 nm 付近の近赤外光を受容すると波長 470 nm 付近の青色光を放出するため（アップコンバージョン）、ChR2 を発現する迷走神経線維に NaYF₄:Yb/Tm ナノ粒子を局所投与しておき、そこに近赤外光を体外から照射し、ナノ粒子から放出される青色光で ChR2 発現神経を興奮させる、という戦略を用いた。

研究成果

Chat-ChR2 マウス・*Vglut2-ChR2* マウス（それぞれ迷走神経遠心性・求心性線維に ChR2 が発現）の左頸部迷走神経を露出し、NaYF₄:Yb/Tm ナノ粒子を局所投与した後、近赤外光を直接露出した迷走神経に照射すると、*Chat-ChR2* マウスでは心拍数低下のみが観察され、*Vglut2-ChR2* マウスでは呼吸数・心拍数ともに低下した（迷走神経求心性線維を刺激すると呼吸数が低下することが知られている）。一方、ChR2 を発現しないコントロールマウスやアップコンバージョンを起こさないコントロールナノ粒子を用いると、近赤外光照射は心拍数や呼吸数を変化させなかった。以上の結果から、アップコンバージョンを利用することにより、非侵襲的に体外から ChR2 発現線維を刺激でき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	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
氏 名	田中 真司

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 ● 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、自分の名前に下線を引く。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 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。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	<p><u>Tanaka S</u>[#], Portilla D, Okusa MD[#]. Role of perivascular cells in kidney homeostasis, inflammation, repair and fibrosis. <i>Nat Rev Nephrol.</i> 2023 Aug 22. DOI: 10.1038/s41581-023-00752-7. [#]Corresponding author. （査読あり）</p>
2	<p><u>Tanaka S</u>, Zheng S, Kharel Y, Fritzscheier RG, Huang T, Foster D, Poudel N, Goggins E, Yamaoka Y, Rudnicka KP, Lipsey JE, Radel HV, Ryuh SM, Inoue T, Yao J, Rosin DL, Schwab SR, Santos WL, Lynch KR, Okusa MD. Sphingosine 1-phosphate signaling in perivascular cells enhances inflammation and fibrosis in the kidney. <i>Sci Transl Med.</i> 2022;14(658):eabj2681. （査読あり）</p>
3	<p>Goggins E, Mitani S, <u>Tanaka S</u>[#]. Clinical perspectives on vagus nerve stimulation: present and future. <i>Clin Sci (Lond).</i> 2022;136(9):695-709. [#]Corresponding author. （査読あり）</p>
4	
5	
6	
7	
8	
9	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年6月	第66回日本腎臓学会学術総会、田中真司、“Targeting inflammation for treating kidney disease”（令和5年度日本腎臓学会大島賞受賞記念講演）
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2024年4月	ISN World Congress of Nephrology 2024 （国際腎臓学会年次総会；招待講演）
2	2024年6月	第67回日本腎臓学会学術総会
3	2024年10月	ASN Kidney Week 2024（アメリカ腎臓学会年次総会）
4		
5		
6		