

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	SGLT2 阻害による集合管肥大で生じる髄質虚血に着目した腎保護の病態解明
所 属 機 関	自治医科大学 内科学講座腎臓内科学部門
氏 名	増田 貴博
これまでに我々は、SGLT2 阻害薬が利尿作用に反応した抗利尿ホルモン(バソプレシン)分泌増加により、集合管での水再吸収を促進することを報告してきた(Physiol Rep 2020, AJP Renal 2022)。しかし、SGLT2 阻害薬による利尿作用が、集合管を含む尿細管各セグメントの形態変化に及ぼす効果は不明であった。 2 型糖尿病モデル Goto-Kakizaki ラットを用い、通常食群 (Veh 群)と SGLT2 阻害薬イプラグリフロジン 0.01%含有飼料群 (Ipra 群)の 2 群に分けた。4 週間後に腎臓を摘出し、尿細管各セグメントに特異的な抗体 (megalin, THP, calbindin, aquaporin-2)を用いて免疫染色を行った。ラット重量は Veh 群と Ipra 群で同等だったが、腎重量は Ipra 群で有意に高値だった(Veh 群 1.07±0.05 vs. Ipra 群 1.37±0.08 g, p<0.001)。尿細管細胞面積は、近位尿細管、ヘンレの係蹄、集合管で Ipra 群が有意に高く、遠位尿細管では Veh 群が有意に高かった。尿細管内腔面積は、近位尿細管では Veh 群と Ipra 群で同等だったが、ヘンレの係蹄、遠位尿細管、集合管はいずれも Ipra 群で有意に高かった。SGLT2 阻害薬は、下流尿細管各セグメントの面積増大と内腔拡張を来たした。 このことから、SGLT2 阻害薬による近位尿細管起始部を起点とする利尿作用は、下流尿細管の形態変化に関与する可能性が示された。今後はさらに、髄質の VEGF、Hif-1 α 発現や傍尿細管毛細血管などに着目し、下流尿細管の形態変化との関連を検討していく。	