

Characterization of novel diabetic rat model (Diabetes with Enlarged Kidney: DEK) and studies on the role of the kidney in onset and progression of diabetes

(新規糖尿病モデルラット(DEK)の表現型の解析および糖尿病の発症と進行における腎臓の役割に関する研究)

Abstract of Doctoral Thesis

Ayaka Domon

Graduate School of Veterinary Medicine and Life Science

Nippon Veterinary and Life Science University

## 要旨

糖尿病患者数は増加の一途を辿っており、2045年までに全世界で7億人に達するとされている。2型糖尿病は全糖尿病患者の90~95%を占め、インスリン抵抗性や相対的なインスリン不足が原因とされるが、様々な環境要因や遺伝要因が複雑に関与して発症し、多様な病態を示す。このため、作用機序の異なる種々の糖尿病治療薬が開発され、また、様々な糖尿病モデル動物が作出されて研究に用いられている。糖尿病の治療では正常血糖値の維持が重要となる。従来の主要な糖尿病治療薬はインスリンの分泌刺激や抵抗性改善に関するものであったが、これらが奏功せず糖尿病や糖尿病性腎症などの糖尿病合併症を発症する患者が一定数存在していた。近年インスリン非依存性糖尿病治療薬であるSGLT2阻害剤が上市され、その治療効果が明らかになるにつれ、血糖値制御における腎臓の役割に対する関心が高まった。本研究では、筆者が所属する研究室で確立された腎臓サイズの増大を示す糖尿病(DEK)ラットの病態、SGLT2阻害剤の効果、増大した腎実質と高血糖との関連を解析した。DEKラットの糖尿病発症は雄に限定され、 $\beta$ 細胞の減少を伴うインスリン分泌不全と腎機能の低下を伴わない腎臓サイズの増大を呈することが明らかになった。DEKラットの腎臓では、管腔の拡張を伴う尿細管の増加により腎実質が増加していた。DEKラットでは、このような腎臓の変化が腎予備能力として寄与し、糖尿病性腎症の進行に対し抵抗性を示す可能性が示唆された。さらに12週間にわたるSGLT2阻害剤投与は慢性的な高血糖を改善し、尿細管機能を中心として全身性の代謝状態を回復させたが、組織学的には尿細管は拡張したままであった。腎臓の形態的解析は、DEKラットの腎臓は先天的にネフロン数が多く、高血糖が持続するほど尿細管の拡張が進行し、腎重量も増加していくことを示した。片側腎摘出(1/2Nx)により糖尿病の発症が抑制されたことから、DEKラットでは増大した腎実質が高血糖発症の一因である可能性が示唆された。一方、SGLT2阻害剤投与と1/2Nxの両方で血糖値を低下させても、腎臓サイズの増大は抑制されず、この変化は高血糖を原因とするものではないと考えられた。一連の研究は、DEKラットが新規糖尿病モデル動物として有用であることを示し、また、高い腎機能が糖尿病発症に寄与すると言う新規の病態メカニズムの存在を示唆している。