

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 8 年 4 月 25 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 群馬大学
職 名 教授
研究代表者 鳥居 征司

下記のとおり令和7年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 25021)

1. 共同研究課題名	揮発性阻害剤による糖尿病関連腎臓病の抑制効果			
2. 共同研究目的	腎皮質は鉄依存性細胞死フェロトーシスの感受性が高い組織で、糖尿病関連腎臓病(DKD)の病態にフェロトーシスの関与が示唆される。我々はフェロトーシスを効果的に阻害する揮発性化合物を発見し、マウス虚血モデル等でその組織保護能力を明らかにしてきた。本研究では、糖尿病モデルを用いて腎臓障害に対する本阻害剤の抑制効果を検証する。			
3. 共同研究期間	令和7年4月1日 ~ 令和8年3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 鳥居 征司	食健康科学教育研究センター	教授	研究全体の遂行と総括	
(分担研究者) 大河原 克己	大学院生命医科学研究科	大学院生	疾患モデルに係る実験と解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル解析分野	氏 名	北村 忠弘

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

6. 共同研究計画

糖尿病関連腎臓病(Diabetic kidney disease, DKD)には、糸球体病変と顕性アルブミン尿が現れる典型的病態と、アルブミン尿は微量だが尿細管病変の関与が疑われるものがある。近年、急性腎障害において近位尿細管細胞にフェロトーシスが起きていることが明らかにされ、DKD においてもその関与が示唆されてきている。

本研究では、2型糖尿病モデルである db/db マウスと、1型糖尿病モデルのストレプトゾトシン(STZ)投与マウスを用いて TEMPO 吸入の効果を確認する。またこれまでの報告を鑑み、より明確な腎障害を誘発するために、糖尿病マウスに片側の腎動脈をクランプし再灌流を行う IRI モデルも作成する。マウスへの揮発 TEMPO の投与は、これまで進めてきた水溶液のケージ内静置による自然揮発・自然吸入を主体にして、ネブライザーおよび皮膚パッチによる投与も検討する。

STZ 処理および腎虚血処理マウスではおよそ1週間後、db/db マウスでは 8-12 週間の TEMPO 投与の後に評価を行う。血清クレアチニンや尿中のクレアチニンおよびアルブミンを測定し、PAS 染色により腎臓を組織化学的に解析する。また我々が最初に確立したフェロトーシス・マーカーである 4-ヒドロキシノネラル(4-HNE)に対する免疫染色や、炎症マーカーなどの解析を行う。

7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

最近確立した組織内 TEMPO の測定法により、自然吸入後おマウス腎臓における TEMPO を検出したところ、肺などと遜色なく速やかに到達していることが分かった。また排出速度を計算した結果、腎臓から尿として排出されていることが示唆された。

マウスに STZ を投与して1型糖尿病モデルの作成を試みた。また同時に、同モデルで片側腎動脈虚血を行うマウスの作成を行った。血しょうおよび尿中のクレアチニン濃度の測定を行ったところ、虚血処理 24 時間で変化はあるものの、2日目以降に回復することが分かった。そこで両側腎動脈虚血に切り替えて、また虚血時間の検討を行い、安定的に腎障害の病態を作成することに成功した。予備実験として、このモデルで TEMPO 吸入の効果調べた結果、病態を抑制することが確認された。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係: kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名, 開催日, 演題)

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

- マウスモデルにおける糖尿病の発症と進展に関する助言
- 種々のマウスモデルにおける相違点とその解析法の助言
- 研究所の研究機器に関する情報提供