

## Renoprotective effect of a novel selective PPAR $\alpha$ modulator K-877 in db/db mice:A role of diacylglycerol-protein kinase C-NAD(P)H oxidase pathway

牧, 俊允

<https://hdl.handle.net/2324/1928627>

---

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：牧 俊允

論 文 名：Renoprotective effect of a novel selective PPAR $\alpha$  modulator K-877 in *db/db* mice: A role of diacylglycerol-protein kinase C-NAD(P)H oxidase pathway

(*db/db* マウスにおける新規 PPAR $\alpha$  モジュレーター K-877 の腎保護効果：diacylglycerol-protein kinase C-NAD(P)H oxidase 経路の役割)

区 分：甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【緒言】

糖尿病血管合併症の成因機序として、高血糖下でのジアシルグリセロール(DAG)の *de novo* 合成亢進-プロテインキナーゼ C(PKC)の活性化が提唱されている。一方、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )アゴニストの糖尿病患者での腎保護作用が報告されているが、その詳細な機序は明らかではない。本研究において、我々は新規選択的 PPAR $\alpha$  モジュレーター(SPPARM $\alpha$ ) (以下、K-877)が 2 型糖尿病モデルマウスの腎臓における DAG-PKC-NAD(P)H オキシダーゼ経路および酸化ストレスを抑制することで糖尿病腎症を改善することを見出したので報告する。

### 【方法】

雄性 12 週齢の *db/db* マウスに K-877 (0.5mg/kg)をそれぞれ短期(2 週間)、長期(12 週間)投与し、尿中アルブミン(Alb)、尿中 8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)排泄量を測定。その後、深麻酔下に検体を採取し、RT-PCR 法による腎組織の遺伝子発現評価、免疫組織学的検討、ウエスタンブロッティング法による蛋白発現の解析、超高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析法を用いた単離糸球体における DAG 含有量の測定、および病理組織学的評価を行った。腎組織の酸化ストレスの評価は、ジハイドロエチジウム(DHE)染色法を用いて検討した。また K-877 の長期投与において、脂質代謝の改善とともに血糖値の改善を認めたため、腹腔内ブドウ糖負荷試験(IPGTT)、インスリン負荷試験(ITT)、膵島の病理組織学的評価を行った。

### 【結果】

K-877 短期投与は、*db/db* マウスの空腹時血糖値に影響を及ぼさなかったが、血中中性脂肪値や遊離脂肪酸値を低下させた。また、*db/db* マウスで増加した尿中 Alb および尿中 8-OHdG 排泄量を有意に抑制した。DHE 染色を用いた検討では、腎組織におけるスーパーオキシド産生の増加を K-877 短期投与は有意に改善した。腎におけるスーパーオキシドの主な産生源である NAD(P)H オキシダーゼ-4(NOX4)発現量も *db/db* マウスで有意に発現が亢進していたが、K-877 短期投与で改善した。さらに、NOX4 の発現亢進の機序と考えられる PKC 活性亢進も有意に抑制した。単離糸球体の検討では、PKC 活性化の重要な調節因子である DAG 含量は治療群で有意に低下していた。脂質代謝関連酵素の検討では、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1(CPT-1)やアシル-CoA オキシダー

ゼ(ACO)発現量は、*db/db* の治療群において有意な発現亢進を認め、また 5' -AMP 活性化プロテインキナーゼ(AMPK)  $\alpha$  とアセチル CoA カルボキシラーゼ(ACC) のリン酸化が亢進していた。K-877 長期投与において、尿中 Alb 排泄量の改善効果は持続しており、さらに組織学的にメサングウム領域拡大の改善を確認出来た。腎保護効果に加えて、空腹時血糖値の有意な改善を認め、また耐糖能の悪化を部分的に抑制した。膵島インスリン含量の改善とインスリン抵抗性の改善も認めた。

#### 【考察】

糖尿病腎症において K-877 は、血中脂質プロファイルの改善、腎組織の脂肪酸  $\beta$  酸化の亢進と AMPK の活性化を介した ACC 活性抑制による脂肪酸合成抑制の機序を介して、DAG 含量を低下させ、PKC-NAD(P)H オキシダーゼ活性を抑制し酸化ストレス亢進を改善することにより、腎保護に働く可能性が示唆された。またこの作用は長期的にも持続することに加え、インスリン抵抗性の改善や膵臓  $\beta$  細胞障害抑制の効果は、さらに糖尿病において腎保護に有利に働く可能性が示唆された。