

【目的】腎臓の線維化に特徴づけられる慢性腎臓病（CKD）は、昨今の高齢化社会や生活習慣の欧米化に伴って世界的に急増しており、本邦でも現在 1,330 万人（成人 8 人に 1 人）の慢性腎臓病患者が存在する（日本腎臓学会）。慢性腎臓病が進行し、末期腎不全となると血液透析などの腎代替療法が必要となるが、本邦での現在の透析医療費は年間 1 兆 6,000 億円に上ると推計されており（2019 年現在）、これは総医療費の 4% を占める。残念ながら腎臓病の根本的な治療法はいまだに存在せず、新たな治療法の開発は喫緊の課題であり、新たな視点からの治療法探索が非常に重要であると考えられる。我々はこれまでに、神経系（自律神経および神経細胞）-免疫系を介した腎臓保護作用メカニズムについて、数々見出してきており、本分野で世界をリードしてきた。本研究では、最新の論文報告に我々がこれまで得た知見および蓄積したデータ・確立した技術を踏まえ、腎交感神経による腎疾患制御機構に着目した。

【方法】オプトジェネティクス的手法を活用した腎交感神経の特異的的刺激については、作製した遺伝子改変動物（交感神経特異的にチャネルロドプシン 2（ChR2）蛋白を発現させたマウス：DbHCre-ChR2 マウス）の雄マウスを使用した。急性腎障害モデルとして、両側腎虚血再灌流障害（ischemia-reperfusion injury：IRI）を使用した。光による腎交感神経刺激は、青色 LED 光源を腎門部に配置し、両側腎交感神経に照射（5 Hz、20 ms、片側 5 分間ずつ）を行った。マウス腎臓における組織ノルアドレナリン濃度の測定には Mouse Noradrenaline（NA）ELISA Kit を使用した。細胞実験として HK2 細胞（ヒト近位尿細管細胞株）を使用し、細胞傷害を lipopolysaccharide（LPS）10 μ g/ml を用いて誘導した。 β 2 アドレナリン受容体（ β 2AR）作動薬としてサルブタモールを使用した。データの解析に関しては、多重比較には一元配置分散分析を適用し、post-hoc 多重比較検定（Tukey's test）を行った。2 群間の比較には Student's t-test を使用した。

【結果】HK2 細胞に LPS とサルブタモールを同時に投与し、24 時間後に尿細管障害マーカーである Ngal の発現レベルを RT-qPCR で評価したところ、サルブタモールの濃度依存的に Ngal の発現が低下した。このことから、交感神経刺激による尿細管に対する直接的な保護作用が存在することが示唆された。そこで、オプトジェネティクス的手法を活用し、光による腎交感神経の特異的制御法を確立した。本手法を用いて、腎交感神経刺激による腎臓への影響を評価したところ、光による腎交感神経の特異的的刺激によって急性腎障害から腎臓が保護されることが明らかとなった。

光による腎交感神経刺激によって腎臓が保護される

