

P3-B-0918**糖尿病ラットの腎臓に関する運動効果
形態学的, 及び AGEs と iNOS の免疫組織化学的分析**

堤 恵理子

西九州大学

key words 2型糖尿病・ラット・有酸素運動**【はじめに, 目的】**

AGEs (advanced glycation end-products) は糖尿病合併症において重要な因子の一つだと考えられている。腎臓は AGEs を代謝する重要な役割を果たしており, このような過剰な腎臓への負荷が糖尿病腎症の原因だとされている。その際, iNOS(inducible nitric oxide synthase) の誘導が AGEs や NF- κ B を介して起こっている。

有酸素運動の実施は, 血糖をインシュリン非依存的に細胞の中に取り込むことができるために, 一般的に糖尿病患者に対して勧められている。しかし, 2型糖尿病ラットを用いて運動効果指標としての AGEs を評価した研究はほとんどない。

今回, Goto-Kakizaki ラットと Wistar ラットを用いて, 運動による効果を, 腎小体の形態変化及び尿細管での AGEs と iNOS の分布を比較することによって, 検討した。

【方法】

6 週齢(雄性)の Wistar ラット(WIS 群: n=6)と Goto-Kakizaki ラット(GK 群: n=6)を用いた。飼育環境へなれさせるために, 実験への使用前に 2 週間の馴化を行った。各ラットをそれぞれ, EX 群(運動群: exercise), SED 群(非運動群: sedentary)に分け, WIS SED, WIS EX, GK SED, GK EX の 4 群とした。EX 群は週 3 回, 15m/分(約 0.5km/h)の速度で, 15 分間走行した後に 15 分間休憩をし, その後再び 15 分間走行した(合計 30 分間)。15 週間後にすべてのラットに対して灌流固定を実施し, 腎臓を切除した。

パラフィン包埋後, ミクロトームで 5 μ m の切片とし, AGEs と iNOS の免疫組織学染色を実施した。その後顕微鏡で 40 倍の対物レンズを使用し, 写真撮影した。撮影した 200 以上の尿細管の内皮細胞を Photoshop Element 11 で分析した。

【結果】

実験終了時にそれぞれ WIS SED は 306g, WIS EX は 229g の体重増があった ($p<0.01$) 一方で, GK SED (384g) と GK EX (404g) 間で有意差は認められなかった。

形態学的には, GK 群はすべてのパラメーターにおいて(ボウマン嚢面積, 糸球体面積, 糸球体占有率) SED と EX 間で有意差を認めた。

免疫組織化学染色においては, WIS 群, GK 群の両方ともに, 皮質深層の近位尿細管の AGEs 陽性細胞が SED 群よりも EX 群の方が多かった。一方, iNOS 陽性細胞の発現は, 皮質深層と皮質浅層で大いに異なった。また, AGEs 染色と同様に, 皮質深層の近位尿細管の iNOS 陽性細胞が SED 群よりも EX 群の方が多かった。iNOS 染色の GK 群のみに有意差が出現した ($p<0.05$)。

【考察】

今回の研究は, 有酸素運動が GK ラットの腎臓においてボウマン嚢の大きさを回復させ, iNOS が関連した反応とともに AGEs を再利用するために吸収を促進するという結果となった。

WIS 群, GK 群の両方ともに EX 群の皮質深層の近位尿細管に AGEs の集積が観察された。これは, 近位尿細管の膜に豊富に発現するメガリンの機能によるものである。AGEs はメガリンと結合し, リソソームに運搬されて代謝される。皮質深層に存在する傍髄質ネフロン(juxtamedullary nephron: JM ネフロン)は長ループを持ち, 単一糸球体濾過率(single nephron glomerular filtration rate: SNGFR)は表在性ネフロン(superficial nephron: SF ネフロン)の 2 倍以上である。つまり, 有酸素運動が JM ネフロンの SNGFR を刺激し, 近位尿細管に AGEs の集積を促したと考えられる。

形態学的には, GK EX 群のパラメーター(ボウマン嚢面積, 糸球体面積, 糸球体占有率)が WIS 群(EX と SED)とほとんど同じ値になった。これは有酸素運動が, AGEs 吸収を増加させた後, 循環, GFR 及び近位尿細管による再吸収を刺激したためと考えられる。iNOS は, 通常正常な状態では発現しないとされているが, いくつかの論文は正常な腎臓での発現を示している。AGEs 集積は iNOS 発現に先行すると考えられている。iNOS 発現は, AGEs 処理のために AGEs による NF- κ B の活性化に起因するもので, AGEs リサイクル過程に重要な役割を果たしている。

【理学療法学研究としての意義】

糖尿病治療に関しては有酸素運動が推奨されていることが多い。しかし糖尿病の腎臓について, 有酸素運動の効果を組織学的に表した論文は数少ない。