

消化管－神経－免疫連関を標的とした  
慢性腎臓病に対する一般用医薬品の開発

東京大学 医学部附属病院腎臓・内分泌内科 助教

たなか しんじ  
田中 真司

# 消化管—神経—免疫連関を標的とした慢性腎臓病に対する一般用医薬品の開発

東京大学医学部附属病院 田中 真司

## 【要旨】

新たな国民病である慢性腎臓病（CKD: Chronic Kidney Disease）に対しては、近年 SGLT2 阻害薬などの新規治療薬が登場しているものの、いまだ末期腎不全に至る患者は多く、新たな治療戦略が必要である。一方、心理的障壁などの理由で通院できていない患者、あるいは未診断・未治療の CKD 患者を治療することは、本邦の末期腎不全患者を減らす上で非常に重要な戦略であり、セルフメディケーションの推進が最も威力を発揮する部分である。研究実施者はこれまで神経系による腎臓病の制御の研究に取り組んでおり、これまでの仕事と予備実験結果から、機能性食品である希少糖アルロースが消化管・神経系を介して CKD 進展抑制に働くという仮説を立て、アルロースの一般用医薬品転用に向けて本研究ではその仮説の検証に取り組んだ。結果として、アルロース経口投与は用量依存性に CKD 進展を抑制したが、静脈投与や腹腔内投与ではそのような効果は認めなかった。また脾臓を摘出したマウスにおいても、アルロース経口投与による CKD 進展抑制効果は変わらなかった。以上の結果と既報を合わせると、アルロース経口投与→腸管からの GLP-1 放出→迷走神経感覚性線維刺激→中枢神経→（遠心路）→腎保護、というメカニズムが示唆された。今後は遠心路を含め、上記メカニズムの全体像の解明に取り組む計画である。

## 1、調査・研究目的

本邦の成人の 8 人に 1 人が罹患している慢性腎臓病（CKD: Chronic Kidney Disease）は新たな国民病とも言われ、進展すると末期腎不全に至る他、心血管病の強い危険因子でもある。近年 SGLT2 阻害薬などの CKD 新規治療薬が登場しているが、いまだ末期腎不全に至る患者は多く、新たな治療戦略が必要である。一方、心理的障壁などの理由で通院できていない患者、あるいは未診断・未治療の CKD 患者を治療することは、本邦の末期腎不全患者を減らす上で非常に重要な戦略であり、セルフメディケーションの推進が最も威力を発揮する部分である。研究実施者はこれまで神経系による腎臓病の制御の研究に取り組んでおり、これまでの仕事と予備実験結果からは、機能性食品である希少糖アルロースが消化管・神経系を介して腎保護的に働く可能性が示唆された。本研究ではアルロースの一般用医薬品転用に向けて、その腎保護メカ

ニズムを解明することを目的とした。

近年有効性の高い CKD 新規治療薬が登場したものの、本邦の末期腎不全患者数はほとんど減少していない。このギャップの背景として、心理的障壁などの理由で病院を受診できていない患者が多く存在することが考えられている。研究実施者自身も、末期腎不全になって初めて病院を受診した患者や、CKD と診断されたものの病院に通院したくないという理由で未治療のまま末期腎不全に至ってしまった患者を多く経験した。このような通院できていない CKD 患者を治療することは、本邦の末期腎不全患者を減らす上で非常に重要な戦略であり、セルフメディケーションの推進が最も威力を発揮する部分である。しかし、最近の CKD 治療薬をスイッチ OTC 化することは現実的に難しい。そこで、現在は機能性食品として販売されているアルロースが CKD を改善するメカニズムが明らかになれば、一般用医薬品への転用を経て、より多くの患者に CKD 治療薬を届けられるようになる。末期腎不全患者の減少が医療経済に与える影響は大きく、この戦略は他の疾患におけるセルフメディケーションの推進にもつながるものと期待される。

## 2、調査・研究方法

研究実施者はこれまで、頸部の迷走神経を刺激すると、脳→交感神経→脾神経→脾臓→腎臓とシグナルが伝わり、腎臓が保護されることを見出してきた(図1、文献1)。一方、希少糖であるアルロースは、経口投与されると腸管から GLP-1 を放出する作用があり、腸管局所で迷走神経(一部が GLP-1 受容体を発現している)が刺激されてシグナルが脳に伝わり、血糖を低下させるなどの作用があることが近年示された(文献2)。

以上から研究実施者は、アルロース経口投与→腸管から GLP-1 放出→迷走神経刺激→脳→交感神経→脾神経→脾臓→腎臓という経路を介してアルロースが腎保護的に働き、CKD 進展を抑制するという仮説を立てた。本研究計画では、動物実験においてアルロースの腎保護メカニズムを解明する。CKD モデルとして、C57BL/6J マウス(8-12 週齢、雄性)に片側腎虚血再灌流(左腎動静脈を 26 分間クランプした後にクランプ解除)処置を行い (Day 0)、Day 13 に健側の右腎を摘出、Day14 にマウスを sacrifice し、CKD 進展(腎臓線維化)の程度を血漿クレアチニンで評価した。

### 2-1 アルロース経口投与の CKD 進展抑制効果

アルロース経口投与が CKD 進展を抑制するかを検証するため、アルロース 0 (vehicle) vs. 1 vs. 3 g/kgBW を片側腎虚血再灌流手術の 30 分前に強制経口投与し、Day 14 での血漿クレアチニンを測定した。またコントロールとして、アルロース 3 g/kgBW を経静脈投与および腹腔内投与を行ったマウスについても、CKD 進展抑制効果が観察されるか検証した。

## 2-2 脾臓の重要性の検証

アルロース経口投与による CKD 進展抑制効果において、脾臓（実施者が留学中に報告した腎保護経路（文献1）および Cholinergic anti-inflammatory pathway において重要な役割を果たす）が必要かどうか検証するため、アルロース投与/片側腎虚血再灌流手術の7日前に、全身麻酔下において脾臓摘出術を施行したマウスを用いて2-1の実験（アルロース 3 g/kgBW 強制経口投与の後に CKD 誘導）をおこなった。回復期間をおくため、片側腎虚血再灌流手術の7日前に脾臓摘出手術をおこなった（文献3）。

## 2-3 迷走神経の重要性の検証

迷走神経内のシグナル伝達がアルロースによる CKD 進展抑制に必要な検証するため、横隔膜下レベルで迷走神経を切断・焼灼したマウスにおいて、アルロースの腎保護効果が消失するかを確認した。具体的には、横隔膜下においては腹側および背側に分かれている迷走神経を顕微鏡下で切断した後、切断面の周りに 10% フェノールを塗布し、完全に神経を焼灼した（回復期間をおくため片側腎虚血再灌流手術の7日前にこの手術をおこなった；文献4）。

## 調査・研究成果

### 3-1 アルロース経口投与の CKD 進展抑制効果

アルロース経口投与（Day 4-13 の連日投与）が、用量依存性（0 vs. 1-3 g/kgBW）に CKD 進展を抑制すること（図2）、および経静脈投与（図3）や腹腔内投与（図4）では保護効果を認めないことを見出した。

### 3-2 脾臓の重要性の検証

脾臓を摘出したマウスにおいても、アルロース経口投与による CKD 進展抑制効果は変わらなかった（図5）。

### 3-3 迷走神経の重要性の検証

迷走神経感覚性線維内のシグナル伝達が腎保護に必要な確認するため、横隔膜下レベルで迷走神経全体を焼灼（顕微鏡下で切断後 10% phenol を塗布）したが、処置による死亡率が高かったため、感覚性線維のみを選択的に焼灼できるカプサイシン塗布法（文献5）を用いる計画とした。様々なプロトコルを検証し、選択的焼灼法を確立することができた。焼灼手術7日後に神経の逆行性トレーサーである FluoroGold（1% 溶液 200  $\mu$  L）を腹腔内投与し、その48時間後にマウスを sacrifice、4% PFA で還流固定した後 left nodose ganglion（迷走神経感覚性ニューロンの細胞体が存在）を慎重に摘出した。摘出し

た ganglion はさらに 4% PFA で 2 時間固定を行い凍結し、cryostat で切片を作製した後、DAPI と共染色した。焼灼の成功は、nodose ganglion における FluoroGold のシグナルの消失で確認した (図 6)。

#### 4、考察

上述の結果 3-1 より、アルロース経口投与は CKD 進展抑制効果を示す一方、経静脈投与や腹腔内投与では効果を示さなかった。この結果は、アルロースによる血糖低下作用が経静脈投与や腹腔内投与では認められず、経口投与のみで認められたとする先行研究 (文献 2) と一致している。このことは、アルロースが直接腎臓へ作用しているのではなく、腸管管腔側から作用して腸管から GLP-1 を放出させて腎保護効果をもたらす、という上述の仮説をさらに支持するものである。

また結果 3-2 からは、アルロースの腎保護経路の遠心路について、申請者が留学中に解明した経路や抗炎症において広く認知されている Cholinergic anti-inflammatory pathway の関与は否定された。今後は、脳→腎臓の遠心路について、自律神経系や HPA axis の関与を検証していく計画である。

その他の今後の計画としては、片側腎虚血再灌流以外の CKD モデル (片側尿管閉塞や葉酸投与) でも同様の phenotype が観察されることを確認し、さらには保護効果において迷走神経感覚性線維に発現する GLP-1 受容体が重要な役割を果たすことを、3-3 で確立した手法を含め様々な手法によって検証することを計画している。

#### 5、まとめ

本研究では、アルロース経口投与が用量依存性に CKD 進展を抑制する一方、経静脈投与や腹腔内投与ではそのような効果は認めないこと、また脾臓を摘出したマウスにおいてもアルロース経口投与による CKD 進展抑制効果を認めること、を見出した。アルロース経口投与→腸管からの GLP-1 放出→迷走神経感覚性線維刺激→中枢神経→(遠心路)→腎保護、というメカニズムが示唆され、今後は遠心路を含め、上記メカニズムの全体像の解明に取り組む計画である。

#### 6、調査・研究発表 (口頭又は誌上発表)

1. 迷走神経刺激による抗炎症・腎保護作用. 第 78 回日本自律神経学会総会, 2025 年 10 月.
2. 神経系による腎臓病の制御. 第 98 回日本生化学会大会, 2025 年 11 月.

3. Inflammation Under Neural Control: The Gut-Brain-Kidney Triad in Acute Kidney Injury. The World Congress of Nephrology 2026 (国際腎臓学会 2026) , 2026 年 3 月 .

## 7、引用文献

1. Tanaka S, Abe C, Abbott SBG, Zheng S, Yamaoka Y, Lipse J, Skrypnik NI, Yao J, Inoue T, Nash WT, Stornetta DS, Rosin DL, Stornetta RL, Guyenet PG, Okusa MD. Vagus nerve stimulation activates two distinct neuroimmune circuits converging in the spleen to protect mice from kidney injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Mar 23;118(12):e2021758118.
2. Iwasaki Y, Sendo M, Dezaki K, Hira T, Sato T, Nakata M, Goswami C, Aoki R, Arai T, Kumari P, Hayakawa M, Masuda C, Okada T, Hara H, Drucker DJ, Yamada Y, Tokuda M, Yada T. GLP-1 release and vagal afferent activation mediate the beneficial metabolic and chronotherapeutic effects of D-allulose. *Nat Commun*. 2018 Jan 9;9(1):113.
3. Inoue T, Abe C, Sung SS, Moscalu S, Jankowski J, Huang L, Ye H, Rosin DL, Guyenet PG, Okusa MD. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through  $\alpha 7$ nAChR<sup>+</sup> splenocytes. *J Clin Invest*. 2016 May 2;126(5):1939-52.
4. Abe C, Inoue T, Inglis MA, Viar KE, Huang L, Ye H, Rosin DL, Stornetta RL, Okusa MD, Guyenet PG. C1 neurons mediate a stress-induced anti-inflammatory reflex in mice. *Nat Neurosci*. 2017 May;20(5):700-707.
5. Foss JD, Wainford RD, Engeland WC, Fink GD, Osborn JW. A novel method of selective ablation of afferent renal nerves by periaxonal application of capsaicin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Jan 15;308(2):R112-22.

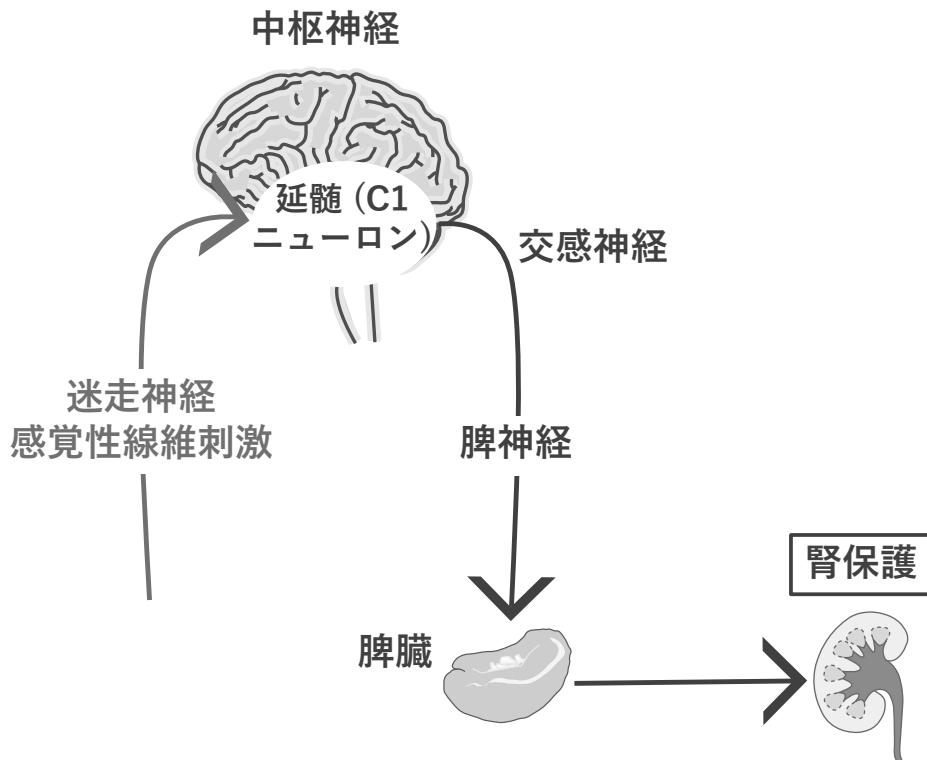


図1 研究実施者が明らかにしてきた神経免疫連関を介した腎保護経路

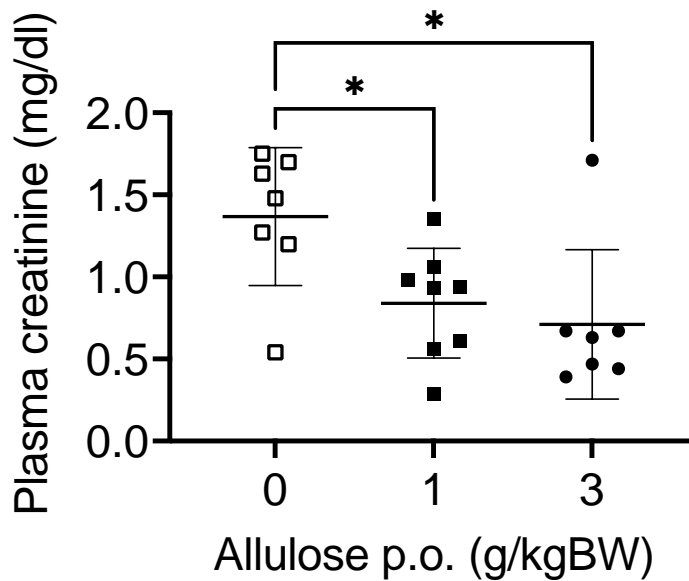


図2 アルロース経口投与によるCKD進展抑制効果

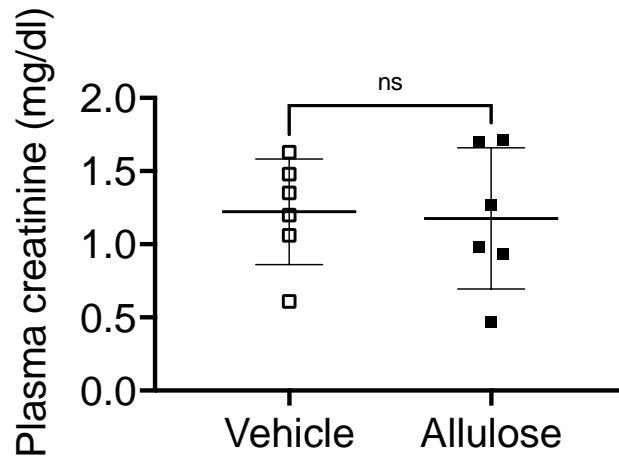


図3 アルロース静脈注射はCKD進展に影響を与えない

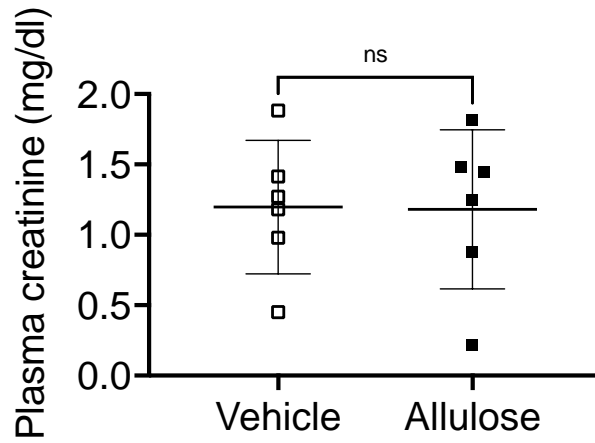


図4 アルロース腹腔内注射はCKD進展に影響を与えない

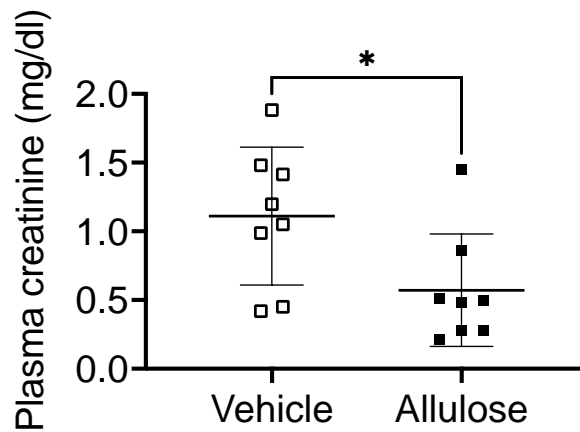


図5 脾摘マウスでもアルロースによる腎保護は観察された

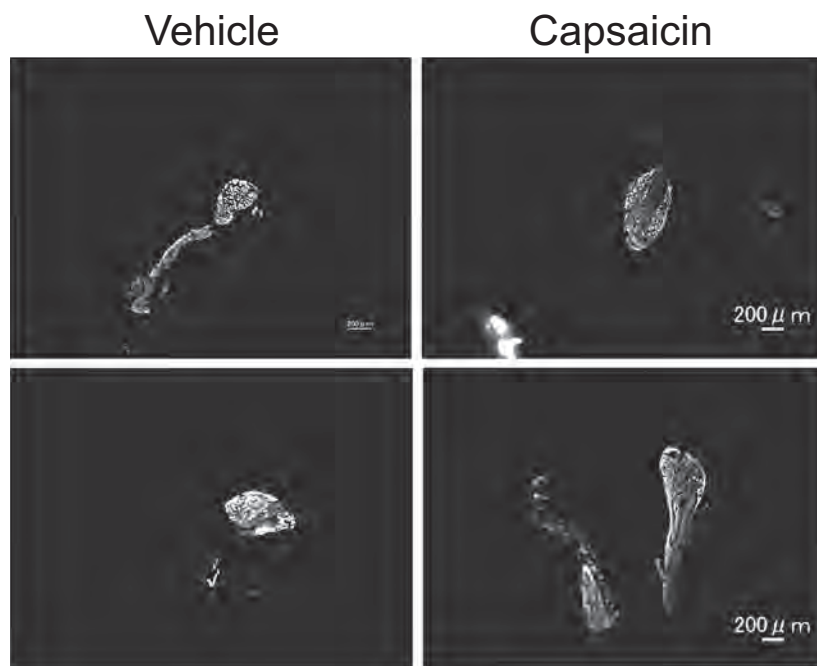


図6 カプサイシンによる選択的焼灼の成功の確認  
(Nodose ganglion切片を観察)