

2. ケトン体の臓器保護と治療応用への可能性

講師

堀口 淳矢, 久米 真司

滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科

▼ Summary

飢餓の環境を生き抜いてきた生物にとって、ケトン体は飢餓時のエネルギー源として重要な役割を果たしてきた。飽食の時代が到来し、栄養過多による健康障害が問題となるなか、食事制限の有用性が明らかとなり、またSGLT2阻害薬が糖尿病治療効果のみならず、臓器保護を示したことから、そのメカニズム解明の手がかりとしてケトン体が注目されている。本稿では、糖尿病性腎臓病におけるケトン体の腎保護効果をはじめ、既報のケトン体と腎障害に関する報告について概説する。また、ケトン体による多臓器保護効果と治療応用性への可能性について、最新の知見も交え論述する。

▼ Key Words

ケトン体, β -OHB, 慢性腎臓病, 急性腎障害, 糖尿病性腎臓病

糖尿病性腎臓病に対するケトン体の腎保護効果

わが国において、糖尿病性腎臓病は末期腎不全の主要な原疾患であり、早期に治療介入することが重要である。糖尿病性腎臓病の病因は、高血糖による酸化ストレスと血管内皮障害であり、その結果アルブミン尿の発症をもたらし、持続する蛋白尿は尿細管障害を介して腎機能低下を引き起こす。

しかし近年、糖尿病治療薬の進歩やRAS阻害薬の出現により、アルブミン尿が先行せず、動脈硬化を主病態とした症例が増加している¹⁾。このような病態に対して、われわれは糖尿病動脈硬化モデルとして、高脂肪食負荷ApoE欠損マウスを用いて基礎研究を行った。近位尿細管細胞のアデノシン三リン酸(adenosine

triphosphate : ATP) 産生は脂肪酸酸化に依存すること、障害を受けた尿細管では脂肪酸酸化が低下することが知られている。上記の動脈硬化モデルの腎近位尿細管から単離した細胞を培養した*in vitro*の実験において、脂肪酸を添加した培地では、野生型マウスから単離した近位尿細管細胞と比較し、ATP産生能が低下すること、一方でケトンを添加した培地ではATP産生能が改善したことを明らかにした²⁾(**図1**)。さらにケトンの有用性を示すために、高脂肪食負荷ApoE欠損マウスに、ケトン体の1つ β -ヒドロキシ酪酸(β -hydroxybutyrate : β -OHB)の前駆物質1,3-ブタンジオールを投与した*in vivo*の実験では、シスタチンCによる腎機能改善および組織学的な尿細管障害の改善を認めており、ケトン体が腎障害を軽減することが示された²⁾。

ケトン体はエネルギーの基質として利用されるだけで