

研究成果報告書(最終) <概要>

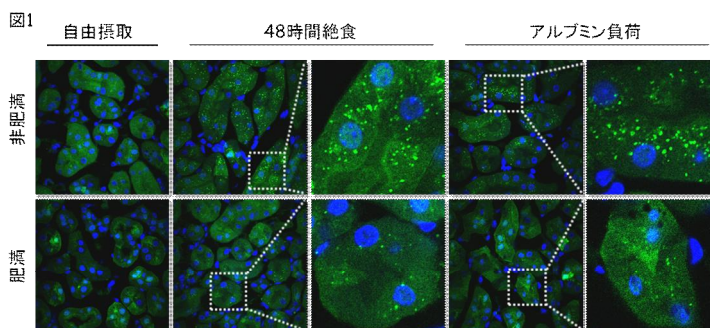
所 属	滋賀医科大学 内科学講座 糖尿病腎臓神経内科
氏 名	久米真司
研究テーマ	糖尿病性腎症の尿細管障害進展機構における尿細管細胞オートファジーの役割

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

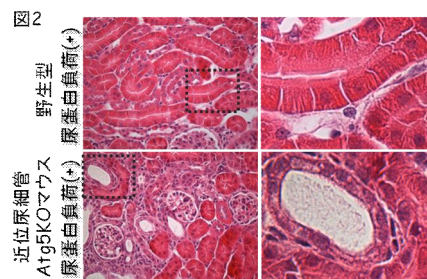
<研究目的> オートファジーとは細胞内蛋白質やオルガネラに対する分解機構の一つである。細胞がアミノ酸飢餓や異常蛋白質・異常オルガネラの蓄積といったストレス状態に晒されると、分解標的分子が細胞内に形成されたオートファゴソーム内に集積し、その後リソソームに運搬され分解される。このようにオートファジーは飢餓時の細胞内栄養素リサイクル、ならびに異常蛋白・オルガネラの除去といった細胞内恒常性維持機構としての役割を担っている。近年、各臓器におけるオートファジーの生理的役割や、その異常と各種疾患発症との関わりが明らかにされつつあるが、糖尿病性腎症の発症進展におけるオートファジーの役割は明らかでない。本研究では遺伝子改変マウスを用いた検討により腎症発症進展過程におけるオートファジーの役割を検討した。

<近位尿細管細胞特異的オートファジー欠損マウスを用いた検討>

1)蛋白尿の増加に伴う尿細管障害の進展におけるオートファジーの関与を検討するため、オートファゴソーム可視化マウス(GFP-LC3 マウス)に尿蛋白モデルを作製したところ、尿蛋白の増加に伴い近位尿細管に顕著なオートファジーの亢進が観察された(図 1:上段)。絶食ならびに尿蛋白に伴うオートファジーの活性化は高脂肪食肥満モデルによって抑制された(図 1;下段)。



2)肥満に伴う近位尿細管細胞オートファジーの減弱が、尿蛋白負荷による尿細管障害の進展に及ぼす影響を検討する為に、Atg5flox マウスと近位尿細管特異的 Cre 発現マウスとの交配により近位尿細管特異的 Atg5(オートファジー)欠損マウスを作製し検討した。野生型マウスでは、尿蛋白の増加に伴い軽度の尿細管障害をきたすが、この病変はオートファジー欠損マウスにおいて顕著に増悪した(図 3)。



3)肥満に伴うオートファジー活性の抑制機構を検討した。オートファジーの活性を負に制御する細胞内栄養シグナルである mTORC1 の過剰亢進が、肥満マウス近位尿細管細胞で亢進し、オートファジー活性を抑制している事がマウスモデルならびにヒト腎生検組織で確認された。

<考察> 腎症の発症に関わる糸球体上皮細胞障害、ならびに、腎機能低下に関わる尿細管障害いずれにおいても、オートファジーは腎保護的な役割を果たすことが明らかとなった。今後更なる検討が必要ではあるが、オートファジーの活性化を標的とした新規腎症治療の可能性が示された。

Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所 属	滋賀医科大学 内科学講座 糖尿病腎臓神経内科
氏 名	久米真司

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Yamahara K, <u>Kume S</u> , Koya D, Tanaka Y, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Araki S, Haneda M, Matsusaka T, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Obesity-mediated autophagy insufficiency exacerbates proteinuria-induced tubulointerstitial lesions. J Am Soc Nephrol. 2013 in Press 査読有り
2	Kitada M, <u>Kume S</u> , Kanasaki K, Takeda-Watanabe A, Koya D. Sirtuins as possible drug targets in type 2 diabetes. Curr Drug Targets. 14: 622-36. 2013 査読有り
3	<u>Kume S</u> , Kitada M, Kanasaki K, Maegawa H, Koya D. Anti-aging molecule, Sirt1: a novel therapeutic target for diabetic nephropathy. Arch Pharm Res. 36: 230-6. 2013 査読有り
4	Kitada M, <u>Kume S</u> , Takeda-Watanabe A, Kanasaki K, Koya D. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy. Clin Sci (Lond). 124: 153-64. 2013 査読有り
	<u>Kume S</u> , Uzu T, Maegawa H, Koya D. Autophagy: a novel therapeutic target for kidney diseases. Clin Exp Nephrol. 16: 827-32. 2012 査読有り
	<u>Kume S</u> , Thomas MC, Koya D. Nutrient sensing, autophagy, and diabetic nephropathy. Diabetes. 61:23-9. 2012 査読有り
	Huber TB, Edelstein CL, Hartleben B, Inoki K, Dong Z, Koya D, <u>Kume S</u> , Lieberthal W, Pallet N, Quiroga A, Ravichandran K, Susztak K, Yoshida S, Dong Z. Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging. Autophagy. 8: 1009-31. 2012 査読有り
	<u>Kume S</u> , Maegawa H, Koya D. Sirt1-mediated autophagy in aging kidney. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 54: 73-7. 2012 査読有り

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
	2013年6月21日	Yamahara K, Kume S, Koya D, Tanaka Y, Araki H, Isshiki K, Araki SI, Haneda M, Kashiwagi A, Uzu T, Maeagwa H. mTORC1-Mediated Autophagy Insufficiency Exacerbates Proteinuria-Induced Proximal Tubular Cell Damage in Obese Diabetic Mice. Chicago ADA 2013
1	2012年11月30日 ～12月4日	Yamahara K, Kume S, Koya Y, Araki SI, Isshiki K, Haneda M, Uzu T, Maegawa H. Autophagy-Deficiency in Obese Mice Exacerbates Proteinuria-Induced Tubulointerstitial Lesions. San Diego Kidney Week 2012 (American Society of Nephrology)
2	2012年6月2日	第55回日本腎臓学会学術総会: 久米真司 糖尿病性腎症の進展とオートファジー (シンポジウム)
3	2012年6月1日	第55回日本腎臓学会学術総会: 久米真司 肥満・老化関連腎障害の発症機構ならびに新規治療標的の解明 (大島賞受賞講演)
4	2012年5月18日	第55回日本糖尿病学会年次学術集会: 久米真司 糖尿病性腎症におけるオートファジー (シンポジウム)
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿準備中	Yasuda M, Kume S, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Arakai SI, Haneda M, Koya D, Kashiwagi A, Maegawa H and Uzu T. Saturated and unsaturated fatty acids have opposite effect on mTORC1-dependent podocyte apoptosis. Cell Death & Differentiation.
2	投稿準備中	Yasuda M, Tsuda A, Kume S, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Arakai SI, Haneda M, Koya D, Kashiwagi A, Maegawa H and Uzu T. Podocyte-specific autophagy deficiency exacerbates high-fat diet-induced glomerular injury. Diabetes
	発表予定 (2013年11月)	Yasuda M, Tsuda A, Kume S, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Arakai SI, Haneda M, Koya D, Kashiwagi A, Maegawa H and Uzu T. Podocyte-specific autophagy deficiency exacerbates high-fat diet-induced glomerular injury. Kidney Week 2013, American Society of Nephrology, Atlanta.