

研究助成 2016—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	大阪大学
氏 名	高橋 篤史
研究テーマ	近位尿細管におけるオートファジー抑制因子 Rubicon は肥満を抑制している

- ・ 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)

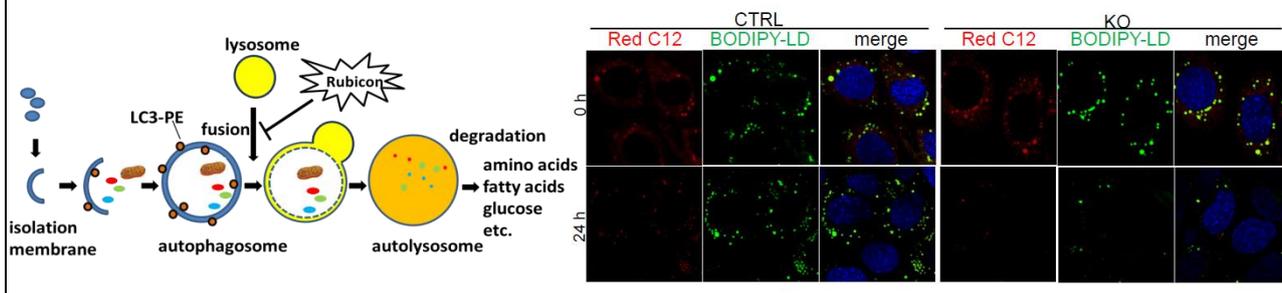
細胞内の蛋白質やオルガネラを分解するシステムであるオートファジーは、飢餓応答や細胞内恒常性維持など多彩な機能を担い、様々な病態で重要な働きをしている。我々は近位尿細管特異的オートファジー不全マウスの解析などにより、近位尿細管におけるオートファジーが様々な腎障害に対して保護的に働くことを証明してきた。また、急性尿酸腎症をモデルとして、オートファジーが傷害を受けたリソソームの処理に重要であることを報告し(リソファジー)、近年は、リソソームに着目して、糖尿病モデル・高脂肪食負荷モデルにおけるオートファジーの役割を探求してきた。

今回、オートファジーを抑制する因子である Rubicon (Run domain Beclin-1 interacting and cysteine-rich containing protein Nat Cell Biol. 2009 Apr;11(4):385-96.)に関して(オートファジー経路と Rubicon の作用点を下図 左に示す)、近位尿細管特異的ノックアウトマウスを解析したところ、**近位尿細管特異的 Rubicon KO マウスが、通常(食)の飼育下において、対照マウスと比べて、明らかに肥満を呈することを見出した。**この肥満は、内臓脂肪・皮下脂肪と肝臓の重量増加を伴い、臨床的にも耐糖能の悪化と軽度の脂肪肝を呈しており、**近位尿細管における Rubicon 欠損が全身の肥満に関連することが示唆された。**更に、近位尿細管特異的 Rubicon KO マウスの尿細管内において、野生型マウスの高脂肪食負荷モデルと同様のリン脂質で占拠された拡張したリソソームを多数認めた。

近年、nutrient sensor としてのリソソームの役割(リソソームがアミノ酸など栄養素の不足を感知しており、mTOR とも関連がある)が注目されており(Autophagy. 2016 Apr 2;12(4):619-31)、我々は、「(Rubicon 欠損の結果により引き起こされる)オートファジーの亢進によるリソソームへの到達物質・栄養素の増加が肥満につながっている」と想定した。我々の p-S6 ribosomal protein (mTOR の基質)の免疫染色による検討では、mTOR 亢進部位が Rubicon のノックアウト部位に一致していることから、Rubicon が欠損することにより、「尿細管における mTOR 亢進」が「全身の肥満」より先に起こっている可能性があると思定した。そこで我々は、マウスより Rubicon KO 近位尿細管細胞を単離・不死化し、同細胞で mTOR を評価したところ、同様に亢進していることが明らかとなった。

次に、同細胞を用いて脂質代謝を評価した。Rubicon KO 近位尿細管細胞および野生株にオレイン酸を負荷すると脂肪滴が同程度に形成されるが、Rubicon KO 細胞では野生株に比してオレイン酸負荷終了後の脂肪滴消失が有意に速いことが分かった(下図 右: 24h において KO 細胞では BODYPY で示した脂肪滴が対照細胞より減少している)。さらに、オレイン酸負荷した近位尿細管細胞を肝細胞と共培養したところ、Rubicon KO 細胞と共培養した肝細胞で脂肪滴の形成が有意に増加し、Rubicon KO 近位尿細管細胞から全身循環へ過剰な脂質排出(lipid efflux)が起こっていることが示唆された。

以上のことから、**近位尿細管における Rubicon は全身の脂質蓄積および肥満の抑制因子であることが示唆された。**脂肪組織や肝臓などの肥満と比較的関連のある臓器ではなく、**腎臓の近位尿細管における(おそらくは、リソソームの)栄養の感知システムが重要であることを示唆しており、今後の生活習慣病研究における意外な展開や創薬のターゲットとなる可能性がある。**



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
1	2017年11月	アメリカ腎臓学会 松田 潤/高橋 篤史 et al Rubicon Deficiency Leads to Obesity by Promoting Excessive Lipid Efflux in Proximal Tubular Epithelial Cells.
2	2017年5月	日本腎臓学会 松田 潤/高橋 篤史 et al 近位尿細管細胞におけるオートファジー抑制因子 Rubicon は肥満を抑制する
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	数か月以内に投稿予定	Metabolic Effects of Rubicon Deficiency in Kidney Proximal Tubular Epithelial Cells. のタイトルで Cell Report に投稿予定。
2		
3		
4		