

研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	徳島大学大学院医歯薬学研究部 腎臓内科
氏 名	田蒔 昌憲
研究テーマ	ミトコンドリアターンオーバー制御に基づいた糖尿病性腎症治療戦略の探索

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

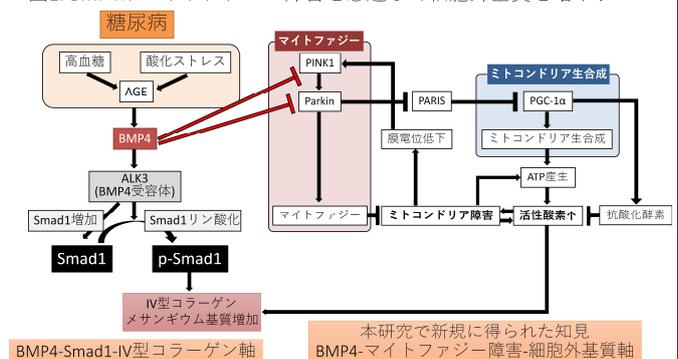
[研究目的] 腎ミトコンドリア障害は糖尿病性腎症増悪因子である。ミトコンドリア合成・マイトファジーで制御されるターンオーバーはミトコンドリア量・質を維持する。マイトファジー鍵分子である Parkin の発現低下は亜鉛蛋白質 PARIS の発現増加を介し、ミトコンドリア合成鍵分子である PGC-1αの発現を低下させる。糖尿病性腎症の細胞外基質増加因子である骨形成因子 4(BMP4)は脂肪細胞ミトコンドリア障害を惹起するが、腎ミトコンドリア障害作用は未解明であるため、糖尿病性腎症における BMP4 とミトコンドリア障害との関連に着目し、ミトコンドリアターンオーバー制御に基づいた糖尿病性腎症治療戦略の探索を最終目的とした本研究を遂行した。

[研究方法] スレプトゾチン誘発糖尿病マウス腎臓、BMP4 全身投与マウス、腎局所的 BMP4 徐放マウス、BMP4 添加マウス由来培養メサンギウム細胞と上皮細胞における、ターンオーバー制御シグナルの発現量、電子伝達系酵素活性などミトコンドリア機能を解析した。さらに siRNA 法による Parkin ノックダウンと、Parkin 安定発現細胞における BMP4 添加の影響を評価した。

[研究成果] 糖尿病マウス腎臓ではターンオーバーが抑制され、ミトコンドリア活性と量が減少し、ミトコンドリア形態異常が惹起された。BMP4 徐放にてマウス腎臓のミトコンドリアターンオーバーが低下し、BMP4 全身投与マウスでは尿蛋白量の増加と腎ミトコンドリア活性の低下が惹起された。培養メサンギウム細胞と上皮細胞において BMP4 添加および Parkin ノックダウンは糖尿病マウス腎臓と同様のミトコンドリア障害を惹起し、細胞外基質を増生した。一方、Parkin 過剰発現は BMP4 添加によるミトコンドリア障害を軽減し、細胞外基質増生を抑制した。

[結論] 糖尿病性腎症では低回転性ミトコンドリアターンオーバー障害を伴いミトコンドリア障害が惹起される。BMP4はメサンギウム細胞のミトコンドリアターンオーバー障害を伴いミトコンドリア障害を惹起する。Parkin はミトコンドリアターンオーバー鍵分子であり、その制御が糖尿病性腎症の新規治療標的となりえる(図 1)。

図1: BMP4はマイトファジー障害を惹起して細胞外基質を増やす



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	2021/6/18-20	第 64 回日本腎臓学会 田時昌憲・西村賢二・柴田恵理子・上田紗代・越智ありさ・富永辰也・安部秀斉・長井幸二郎・脇野修 Parkin はメサンギウム細胞における BMP4 由来ミトコンドリア障害の新規治療標的である
2	2020/8/19-21	第 63 回日本腎臓学会 田時昌憲・小野広幸・西村賢二・柴田恵理子・上田紗代・越智ありさ・富永辰也・安部秀斉・長井幸二郎 骨形成因子 4(BMP4)はメサンギウム細胞のミトコンドリア障害を惹起する
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2021 年度末	Journal of American Society of Nephrology
2		
3		
4		