

## 研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –

# 研究成果報告書（最終） <概要>

<b>所 属</b>	滋賀医科大学 医師臨床教育センター
<b>氏 名</b>	山原 真子
<b>研究テーマ</b>	ポドサイトのリソソーム活性化に着目した新規糖尿病性腎臓病治療薬の開発

- 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>

糖尿病性腎臓病（DKD）は、末期腎不全へと至る進行性の病態であり、長らく我が国の透析導入原疾患の第 1 位を占めている。とくに、糸球体障害によって惹起される蛋白尿は、尿細管障害、間質障害を惹起し腎機能低下を引き起こすため、早期の治療介入を必要とする。しかしながら、治療抵抗性蛋白尿を呈し、DKD 病期が進展して末期腎不全に至る症例が未だ多く存在する。したがって、これら治療抵抗性症例に対する新規治療戦略を確立することが、DKD における重要な研究課題の一つである。

本研究では、腎糸球体のポドサイトにおける細胞内浄化機構オートファジー・リソソーム系に着目し、「リソソームの機能活性化によるポドサイト保護が新たな DKD に対する治療標的となりうる」との仮説をたて、蛋白尿の原因となるポドサイトを治療標的とした新規 DKD 治療薬開発に向けた研究を行うこととした。

### <研究手法>

本研究では、リソソームの生合成を調節する転写因子 TFEB (transcription factor EB) に着目し、糖尿病状態におけるポドサイト障害に対するリソソーム生合成の活性化効果を検討するために、糖尿病モデルおよびポドサイト特異的 mTORC1 過剰亢進マウスにおけるポドサイト障害の評価と TFEB の核内移行評価、TFEB 活性化動物を用いたポドサイト障害への効果の検証、TFEB 活性化物質のスクリーニングと TFEB 活性化による細胞保護機構の探索を行った。

### <研究成果>

高度な蛋白尿をきたす糖尿病モデル動物において、ポドサイトでの mTORC1 の過剰亢進、ポドサイトへの P62 の蓄積、ポドサイト障害を認めた。ストレス下ではあるが TFEB の核内移行は対照マウスと比べ亢進していなかった。特にポドサイト特異的 mTORC1 過剰亢進マウスでは、mTOR1 阻害薬であるラパマイシンの投与により TFEB の発現が回復し、P62 の蓄積は減少、ポドサイト障害も減弱した（図）。さらにこのマウスより単離したポドサイトでは、炎症の疑似刺激である TNFα 附置によって細胞死が誘導され、ラパマイシンの共附置によってそれが抑制されることも明らかとなった。また、TFEB 活性化薬のポドサイト特異的 mTORC1 過剰亢進マウスへの投与により、有意ではないが尿蛋白が減少傾向となる結果を得た。今後、TFEB 過剰発現マウスを用いて、糖尿病状態でのポドサイト障害が軽減するかを検証していく予定である。また、TFEB 活性化機序について、mTORC1 に依存しない TFEB 活性化薬のスクリーニングをすすめている。この物質を用いて、糖尿病モデル動物での腎障害を軽減させうるかを検証し、細胞保護機構の解明を行う予定である。

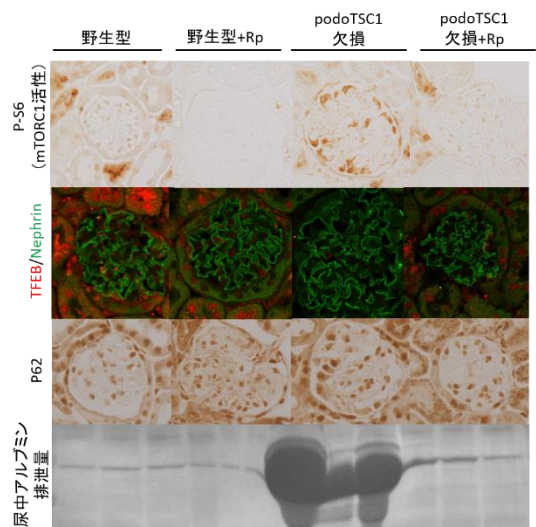


図. ポドサイト特異的TSC1欠損マウスにおけるポドサイトの評価  
ポドサイト特異的TSC1欠損マウス(podoTSC1欠損マウス)ではmTORC1の亢進、TFEBの発現低下、P62の蓄積およびポドサイト障害、蛋白尿の増悪を認め、これらはラパマイシン(Rp)の投与により改善する。



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021年12月	第32回日本糖尿病性腎症研究会 山原 真子、久米 真司、荒木 信一、前川 聡 糖尿病性腎臓病でのポドサイト障害におけるリソソーム転写因子 TFEB の役割
2	2021年5月	第64回日本糖尿病学会年次学術集会 山原 真子 糖尿病性腎臓病と栄養シグナル
3	2020年12月	第43回日本分子生物学会年会 山原 真子、久米 真司、荒木 信一、前川 聡 Whole-body energy metabolism and podocytopathy.
4	2020年10月	第63回日本糖尿病学会年次学術集会 山原 真子、久米 真司、荒木 信一、前川 聡 Intracellular nutrient signals and diabetic kidney disease.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2022年6月	第65回日本腎臓学会学術総会 山原 真子、桑形 尚吾、山原 康佑、佐々木 裕紀、金崎 雅美、久米 真司、前川 聡 リソソーム転写因子 TFEB の活性化は糖尿病性腎臓病のポドサイト障害を抑制する
2		
3		
4		