

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

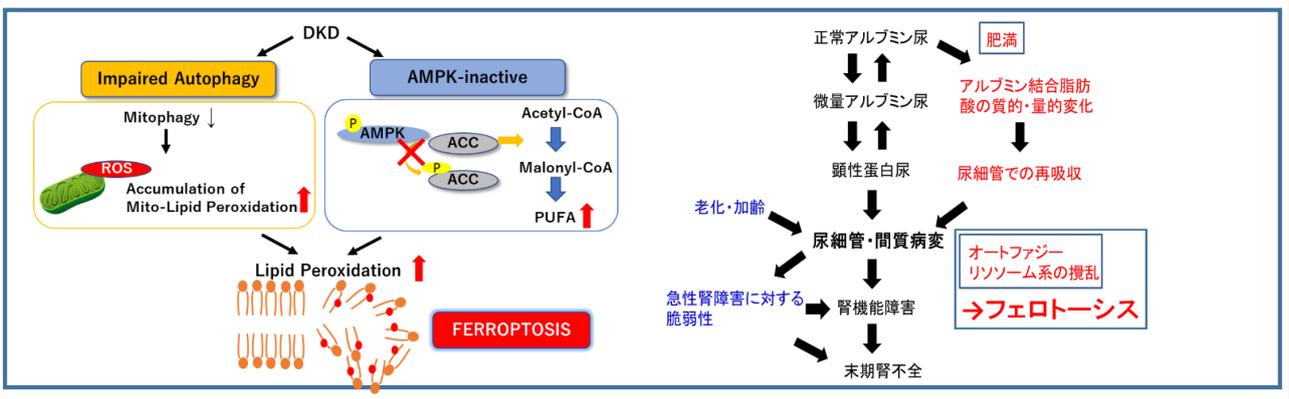
| | |
|-----------|--|
| 所 属 | 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 |
| 氏 名 | 山本 毅士 |
| 研 究 テ ー マ | 新たな細胞死フェロトーシスに着目した肥満関連尿細管症の病態解明とそれに基づく治療薬の探索 |

- 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）

【目的】近年、糖尿病性腎臓病（DKD）においては、加齢や肥満に伴うオートファジー調節不全が病態形成に寄与すること、多くの腎疾患の発症・進行に新しい制御性細胞死である「フェロトーシス」が関与することが判明している。しかしそれら病態をつなぐ機序の解明は行われていない。本研究では、「高血糖や肥満・脂肪酸毒性はフェロトーシスを促進する」との仮説をたて、DKDにおけるフェロトーシスの意義を検討し、オートファジー・フェロトーシスの関連を明らかにし、さらに治療としてフェロトーシスを制御することで腎保護実現に道筋をつけることを目的とした。

【方法・結果】DKD の高血糖・脂肪酸毒性およびオートファジー不全がフェロトーシスに及ぼす影響を検討するために、STZ 誘発 DM、および高脂肪食負荷肥満のオートファジー不全マウスと対照群に対して腎虚血再灌流傷害（IRI）を行った。フェロトーシス抑制薬 Fer-1 を投与することで障害が軽減される程度をフェロトーシスによる障害と判断した。次に 2 型 DKD を用いた検討では、オートファジー活性化がフェロトーシスに及ぼす影響を検討するために、db/db マウスに対する、オートファジー活性化薬ラパマイシンの効果を評価した。さらに高血糖における AMPK や脂質代謝の異常がフェロトーシス亢進に寄与するかを検討するために、AMPK 活性化薬 AICAR を投与し腎障害を評価した。機序追究のため培養近位尿細管細胞（Atg5±）を用い低酸素再酸素化（H/R）によって引き起こされるフェロトーシスに対して高血糖・脂肪酸およびオートファジー不全が与える影響を評価した。その結果、1)対照群と比して STZ や肥満群では、またオートファジー不全では腎障害が悪化しており、さらに STZ や肥満群のオートファジー不全では相乗的に腎障害増悪を示し、それらは Fer-1 投与で改善した。db/db マウスではフェロトーシスによる腎障害は悪化した。ラパマイシンによるオートファジー改善により Fer-1 と同程度に腎障害は改善した。2)p62 凝集塊陽性近位尿細管で、フェロトーシスを示唆する 4HNE や ACSL4 が陽性であり、特にオートファジー不全尿細管でフェロトーシスが起きていることが判明した。3)病態解明に基づき複数候補薬剤をあげ、フェロトーシス抑制効果を確認できた。

【まとめ】DKD におけるリソソーム障害・オートファジー停滞と脂質代謝異常はフェロトーシスを介して腎障害を悪化させることがわかった（左図）。適切な食事や運動、薬剤によるオートファジー調整、あるいは直接的なフェロトーシス抑制を介して、DKD 進行やストレス脆弱性の対策ができる可能性がある。さらに今後、「新しい疾患概念「肥満関連尿細管症（ORT）」」（右図）として世界に向けて発信していきたい。



研究助成 2020 – 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 | 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学 |
| 氏 名 | 山本 毅士 |

1. 論文発表実績

- 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 | Nakamura J, <u>Yamamoto T</u> , Takabatake Y. Namba-Hamano T. Minami S. Takahashi A. Matsuda J. Sakai S. Yonishi H, Maeda S, Matsui S. Matsui I. Hamano T. Takahashi M. Goto M. Izumi Y, Bamba T, Sasai M. Yamamoto M, Matsusaka T, Niimura F. Yanagita M. Nakamura S. Yoshimori T. Ballabio A, Isaka Y. TFEB-mediated lysosomal exocytosis alleviates high fat diet-induced lipotoxicity in the kidney. <i>JCI insight</i>. 2023 Jan 17; e162498 (査読あり) |
| 2 | Yamamoto-Imoto H, Minami S, Shioda T, Yamashita Y, Sakai S, Maeda S, <u>Yamamoto T</u> , Oki S, Takashima M, Yamamuro T, Yanagawa K, Eda Hiro R, Iwatani M, So M, Tokumura A, Abe T, Imamura R, Nonomura N, Okada Y, Ayer DE, Ogawa H, Hara E, Takabatake Y, Isaka Y, Nakamura S, Yoshimori T. Age-associated decline of MondoA drives cellular senescence through impaired autophagy and mitochondrial homeostasis. <i>Cell Rep</i>. 2022 Mar 1;38(9):110444. (査読あり) |
| 3 | Yonishi H, Namba-Hamano T, Hamano T, Hotta M, Nakamura J, Sakai S, Minami S, <u>Yamamoto T</u> , Takahashi A, Kobayashi W, Maeda I, Hidaka Y, Takabatake Y, Sakai N, Isaka Y. Urinary mulberry bodies as a potential biomarker for early diagnosis and efficacy assessment of enzyme replacement therapy in Fabry nephropathy. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 2021 Dec 31;37(1):53-62. (査読あり) |
| 4 | <u>山本毅士</u> , 高畠義嗣, 猪阪善隆 肥満関連尿細管症 Obesity-related tubulopathy 腎臓内科 15 (1), 108-116, 2022 (査読なし) |
| 5 | <u>Yamamoto T</u> , Takabatake Y, Minami S, Sakai S, Fujimura R, Takahashi A, Namba-Hamano T, Matsuda J, Kimura T, Matsui I, Kaimori JY, Takeda H, Takahashi M, Izumi Y, Bamba T, Matsusaka T, Niimura F, Yanagita M, Isaka Y.: Eicosapentaenoic acid attenuates renal lipotoxicity by restoring autophagic flux. <i>Autophagy</i> 2021 17: 1700-1713 (査読あり) |

| 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 | 2022年12月2日 | 第45回日本分子生物学会年会 <u>山本毅士</u> , 2022 ワークショップ <u>複雑な細胞構成をもつ腎臓を通して全身の病態を考える</u> <u>【演題】肥満関連尿細管症 (Obesity-related tubulopathy) の病態形成～オートファジー-リソソーム系の関与</u> |
| 2 | 2022年11月18日 | 第52回日本腎臓学会西部学術大会 <u>山本毅士</u> シンポジウム 1「時間空間的ネットワークで考える DKD の基礎研究」 <u>【演題】DKD におけるオルガネラクロストーク-オートファジー</u> |
| 3 | 2022年6月10日 | 第65回日本腎臓学会学術総会 <u>山本毅士</u> , 余西洋明、高畠義嗣、松井翔、中村隼、難波倫子、高橋篤史、松田潤、南聡、酒井晋介、前田志穂美、永田龍、猪阪善隆 <u>TRPC3/6 阻害薬 L-862 はリポファジーを介した脂質代謝改善により急性腎障害を軽減する</u> |
| 4 | 2022年6月11日 | 第65回日本腎臓学会学術総会 松井翔、 <u>山本毅士</u> , 高畠義嗣、高橋篤史、難波倫子、松田潤、南聡、酒井晋介、余西洋明、中村隼、前田志穂美、新村文男、松阪泰二、猪阪善隆 <u>糖尿病性腎臓病におけるオートファジー不全と脂質代謝異常はフェロトシス亢進を介して腎障害を悪化させる</u> |
| 3. 投稿、発表予定 | | |
| | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等 |
| 1 | 2023年6月11日 | 第66回日本腎臓学会学術総会 <u>シンポジウム 29「AKI 研究の最先端」</u> <u>山本毅士</u> |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |