

**研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	大阪大学大学院 医学系研究科 生化学・分子生物学講座 遺伝学
<b>氏 名</b>	南 聡
<b>研究テーマ</b>	腎オルガノイドを用いた CRISPR スクリーニングによりヒト糖尿病性腎臓病におけるオートファジー調節不全の分子機序を解明する

- 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、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】肥満関連腎症は、従来糸球体内圧の増加等の要因により生じる糸球体病変が本態であると考えられてきた。一方我々は肥満患者の腎尿細管では、リソソームにリン脂質が蓄積しリソソーム機能異常が生じることを見出し、肥満関連尿細管症と名づけた。リソソーム機能異常はオートファジー活性の低下を引き起こし、尿細管細胞が本来オートファジーにより処理すべき傷害オルガネラの蓄積を助長することにより尿細管を傷害する。本研究は肥満関連尿細管症の病態を明らかとし治療への道筋をつけることを目的とする。

【研究手法・研究成果】

①飽和脂肪酸負荷はリソソームの主要制御転写因子 TFEB を活性化する：肥満関連尿細管症の病態を明らかとするためにまず培養尿細管細胞に飽和脂肪酸であるパルミチン酸（PA）を負荷し RNAseq データによるエンリッチメント解析を行ったところリソソーム関連遺伝子が PA 負荷により著明に発現亢進していた。次に PA 負荷により発現の亢進する転写因子を解析したところ PA は TFEB を著明に活性化することが示唆された。実際培養尿細管細胞に PA を負荷すると TFEB の核内移行を認め TFEB 活性が亢進していた。

②高脂肪食負荷下での腎尿細管における転写因子 TFEB の活性調節：次に高脂肪食 2 ヶ月負荷下でのマウス腎尿細管における TFEB の発現を検証したところ、高脂肪食群では TFEB の核内移行が亢進し、TFEB の活性化が示唆された。従来 TFEB の活性は主に mTORC1 により制御されることが知られているため mTORC1 の活性を検証したところ PA 負荷は mTORC1 の古典的な下流因子のリン酸化には影響を与えなかった。近年 TFEB の mTORC1 によるリン酸化・活性抑制には Rag GTPase 依存性の非古典的経路を介することが明らかになっている。そこで PA による TFEB 活性化が Rag GTPase 依存性の非古典的経路の活性化により抑制されるか検証した。PA による TFEB の核移行は非古典的経路が持続的に活性化している RagC 過剰活性化細胞においては認めなかったことから PA による TFEB 活性化が Rag GTPase 依存性の非古典的経路の抑制を介することが明らかとなった。

③高脂肪食負荷下での腎尿細管における転写因子 TFEB の働き：近位尿細管特異的 TFEB ノックアウトマウスを樹立し、高脂肪食を 2 ヶ月負荷したところ、野生型マウスに比して近位尿細管のリソソーム拡張が著しく増加した。一方で TFEB を活性化することの知られているトレハロースやレスベラトロールを高脂肪食マウスに投与すると近位尿細管のリソソーム拡張が改善した。次に TFEB がリソソーム拡張に対抗する機構を検討したところ TFEB はリソソームマルエクソサイトーシスを活性化することによりリソソーム内未消化物質を尿中へと排泄促進することにより、リソソーム恒常性を維持することを明らかとした。

④肥満関連腎症患者での TFEB の発現：最後に肥満関連腎症患者における TFEB の発現を検討したところ、肥満関連腎症患者においては尿細管細胞のリソソーム異常の程度と相関して TFEB 発現が低下していた。このことから TFEB 活性の低下により、肥満関連尿細管症が増悪する可能性が示唆された。

【結論・展望】以上より TFEB は高脂肪食により活性化されリソソームマルエクソサイトーシスによりリソソーム恒常性を維持し肥満関連尿細管症に対抗することを明らかとした。今後は TFEB がリソソームマルエクソサイトーシスを制御する機構の解明を進めていく。

## 研究助成 2021 – 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 生化学・分子生物学講座 遺伝学
氏 名	南 聡

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 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。</li> <li>● 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。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 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。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	<u>Minami S</u> , Sakai S, Yamamoto T, Takabatake Y, Namba-Hamano T, Takahashi A, Matsuda J, Yonishi H, Nakamura J, Maeda S, Matsui S, Matsui I, Isaka Y. FGF21 and autophagy coordinately counteract kidney disease progression during ageing and obesity. <b>Autophagy</b> . 2023, in press. (査読あり) [IF= 13.3]
2	<u>Minami S</u> , Yamamoto T, Yamamoto-Imoto H, Isaka Y, Hamasaki M. Autophagy and Kidney Ageing. <b>Prog Biophys Mol Biol</b> . 179: 10-15, 2023. (査読あり) [IF= 3.8]
3	Nakamura J, Yamamoto T, Takabatake Y, Namba-Hamano T, <u>Minami S</u> , 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. <b>JCI Insight</b> . 8: e162498, 2023. (査読あり) [IF=8.0]
4	Yamamoto-Imoto H, <u>Minami S</u> , Shioda T, Yamashita Y, Sakai S, Maeda S, Yamamoto T, 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. <b>Cell Reports</b> . 38: 110444, 2022. (査読あり) [IF= 8.8]
5	<u>Minami S</u> , Nakamura S, Yoshimori T. Rubicon in Metabolic Diseases and Ageing. <b>Front Cell Dev Biol</b> . 9: 816829, 2022. (査読あり) [IF= 5.5]
6	<u>Minami S</u> , Nakamura S. Therapeutic potential of Beclin1 for AKI to CKD transition: autophagy-dependent and -independent. <b>Kidney Int</b> . 101(1): 13-15, 2022. (査読あり) [IF= 19.6]
7	Fujita T, Kubo S, Shioda T, Tokumura A, <u>Minami S</u> , Tsuchiya M, Isaka Y, Ogawa H, Hamasaki M, Yu L, Yoshimori T, Nakamura S. THOC4 regulates energy homeostasis by stabilizing TFEB mRNA during prolonged starvation. <b>J Cell Sci</b> . 134(6): jcs248203, 2021. (査読あり) [IF= 4.0]
8	Yonishi H, Namba-Hamano T, Hamano T, Hotta M, Nakamura J, Sakai S, <u>Minami S</u> , Yamamoto T, 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. <b>Nephrol Dial Transplant</b> . 37(1): 53-62, 2021. (査読あり) [IF= 6.1]
9	Tsugawa-Shimizu Y, Fujishima Y, Kita S, <u>Minami S</u> , Sakaue TA, Sakaue TA, Nakamura Y, Okita T, Kawachi Y, Fukada S, Namba-Hamano T, Takabatake Y, Isaka Y, Nishizawa H, Ranscht B, Maeda N, Shimomura I. Increased vascular permeability and severe renal tubular damage after ischemia-reperfusion injury in mice lacking adiponectin or T-cadherin. <b>Am J Physiol Endocrinol Metab</b> . 320(2): E179-E190, 2021. (査読あり) [IF= 5.1]
10	Yamamoto T, Takabatake Y, <u>Minami S</u> <contributed equally>, 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. <b>Autophagy</b> . 17(7): 1700-1713, 2021. (査読あり) [IF= 13.3]

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>● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</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	2023年6月	第66回日本腎臓学会学術総会。山本毅士, <b>南聡</b> , 酒井晋介, 高橋篤史, 難波倫子, 松田潤, 余西洋明, 中村隼, 前田志穂美, 松井翔, 河合秀亮, 高嶋義嗣, 猪阪善隆. FGF21 とオートファジーは協調的に加齢や肥満による腎臓病進展に対抗する。
2	2023年6月	第66回日本腎臓学会学術総会。猪阪善隆, <b>南聡</b> , 山本毅士。腎線維化のメカニズム 尿細管細胞の関与。
3	2022年11月	American Society of Nephrology Kidney Week 2022. <b>Minami S</b> , Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, Namba-Hamano T, Matsuda J, Sakai S, Nakamura J, Maeda S, Matsui S, Yanagita M, Isaka Y. Cooperative action of p53 and autophagy delays kidney aging by suppressing DNA damage and the senescence-associated secretory phenotype.
4	2022年11月	第95回日本生化学大会。小倉もな美, <b>南聡</b> , 志摩喬之, 根津亜季子, 上西達也, 濱崎万穂, 小迫英尊, 吉森保, 中村修平。ミクロオートファジーによる損傷リソソーム修復の新規メカニズムと老化における役割。
5	2022年10月	The 10th International Symposium on Autophagy. <b>Minami S</b> , Yamamoto T, Isaka Y, Yoshimori T. Cooperative action of p53 and autophagy delays kidney aging by suppressing DNA damage and the senescence-associated secretory phenotype.
6	2022年9月	Cold Spring Harbor Laboratory Meetings "Mechanisms of Aging". <b>Minami S</b> , Yamamoto T, Isaka Y, Yoshimori T. Cooperative action of p53 and autophagy delays kidney aging by suppressing DNA damage and the senescence-associated secretory phenotype.
7	2022年6月	第65回日本腎臓学会学術総会。 <b>南聡</b> , 山本毅士, 高嶋義嗣, 高橋篤史, 難波倫子, 松田潤, 酒井晋介, 中村隼, 前田志穂美, 松井翔, 新村文男, 松阪泰二, 猪阪善隆。近位尿細管における p53 とオートファジーは SASP(老化関連分泌表現型)を協調的に抑制し腎老化を抑制する。
8	2022年6月	第22回日本抗加齢医学会総会。山本毅士, <b>南聡</b> , 高嶋義嗣, 猪阪善隆。p53 とオートファジーの協調作用によって DNA 損傷と細胞老化関連分泌現象が抑制され、腎臓の加齢が遅延する。
9	2021年12月	The 6th international cell senescence association conference. <b>Minami S</b> , Yamamoto T, Isaka Y, Yoshimori T. Cooperative action of p53 and autophagy delays kidney aging by suppressing DNA damage and the senescence-associated secretory phenotype.
10	2021年12月	第44回日本分子生物学会年会。小倉もな美, <b>南聡</b> , 志摩喬之, 上西達也, 吉森保, 吉森保, 中村修平, 中村修平, 中村修平。損傷リソソーム応答で働く新規制御因子の同定とその作用機序解明。
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2023年12月頃	Kidney international 誌