

第 10 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 – 研究成果報告書（追加助成） <概要>

| | |
|--------------|------------------------------------|
| 所 属 | 滋賀医科大学 医師臨床教育センター |
| 氏 名 | 山原 真子 |
| 研究テーマ | 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、未だ集学的治療によっても治療抵抗性蛋白尿を呈し、末期腎不全に至る症例が多く存在する。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）に着目する。TFEB は核内移行することでリソソーム機能を活性化するが、栄養感知シグナル mTORC1 により負に調節されることが知られている。これまでの研究から、糖尿病モデルマウスのポドサイトにおいて mTORC1 の過剰亢進とともに TFEB の核内移行が抑制されていること、mTORC1 過剰亢進ポドサイトでは糖尿病類似刺激による細胞死が増悪すること、恒常的に TFEB が核内移行するように mTORC1 のリン酸化部位を変異させた恒常的核内移行型 TFEB（S211/142A）過剰発現ポドサイトは恒常的核内非移行型 TFEB（S142D）過剰発現ポドサイトに比較して糖尿病刺激による細胞死を抑制することを明らかとした（図 1）。本研究では、TFEB 活性化薬による DKD ポドサイト保護効果の検証、TFEB 欠損マウスを用いた検討および培養細胞を用いたプロテオーム解析による TFEB 活性化による細胞保護機構の解明を行うこととした。

<研究成果>

ケミカルライブラリーより抽出した化合物 X による評価では、in vitro において mTORC1 抑制を介さずに TFEB およびオートファジーを活性化させたが、in vivo においては十分なオートファジー活性化を認めず、腎保護効果を示さなかった。また、ポドサイト特異的 TFEB 欠損マウスは腎障害を来さず、リソソーム活性化には他の TFE ファミリー蛋白との協調が重要であることが示唆された。培養細胞を用いたプロテオーム解析により、TFEB 活性化による細胞保護効果には、オートファジー・リソソーム系の活性化以外の経路がある可能性が示唆され（図 2）、現在抽出した蛋白について機能解析を実施している。引き続き、TFEB 活性化機構の解明を実施するとともに、ポドサイト特異的 TFEB 活性化マウスを用いた解析により DKD のポドサイト保護の検証を行う予定である。

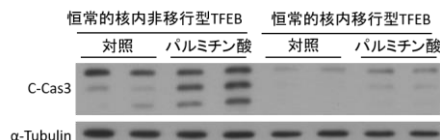


図1. 薬剤誘導性恒常的核内非移行型/移行型TFEB過剰発現培養ヒトポドサイトを用いた実験
核内非移行型変異TFEB発現細胞株で認めるバルミチン酸刺激によるアポトーシスの増加(c-cas3の上昇)は、核内非移行型TFEB発現細胞株で有意に抑制される。

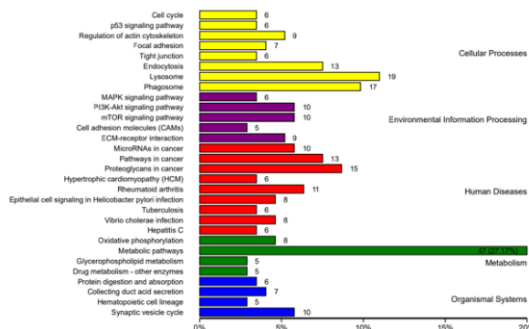


図2. プロテオーム解析により発現量が有意に変化した蛋白群

第 10 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（追加助成） <発表実績/予定一覧>

| | | |
|---|---|-------------------|
| 所 | 属 | 滋賀医科大学 医師臨床教育センター |
| 氏 | 名 | 山原 真子 |

| 1. 論文発表実績 | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 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 | Imamura-Uehara Y, Yasuda-Yamahara M, Kuwagata S, Yamahara K, Yoshibayashi M, Tanaka-Sasaki Y, Shimizu A, Ogita H, Chin-Kanasaki M, Kume S. Establishment of a novel mouse model of renal artery coiling-based chronic hypoperfusion-related kidney injury. <i>Biochem Biophys Rep.</i> 2023 Dec 15;37:101607. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101607. eCollection 2024 Mar. (査読有り) |
| 2 | Tomita I, Tsuruta H, Yasuda-Yamahara M, Yamahara K, Kuwagata S, Tanaka-Sasaki Y, Chin-Kanasaki M, Fujita Y, Nishi E, Katagiri H, Maegawa H, Kume S. Ketone bodies: A double-edged sword for mammalian life span. <i>Aging Cell.</i> 2023 Apr 14:e13833. doi: 10.1111/accel.13833. (査読有り) |
| 3 | Tagaya M, Kume S, Yasuda-Yamahara M, Kuwagata S, Yamahara K, Takeda N, Tanaka Y, Chin-Kanasaki M, Nakae Y, Yokoi H, Mukoyama M, Ishihara N, Nomura M, Araki SI, Maegawa H. Inhibition of mitochondrial fission protects podocytes from albumin-induced cell damage in diabetic kidney disease. <i>Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.</i> 2022 Feb 21:166368. doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166368. (査読有り) |
| 4 | 山原 真子、久米 真司「ミトコンドリアのエネルギー代謝/オートファジー」『月刊腎臓内科』第 15 巻、第 5 号、第 506 頁-第 513 頁、2022 年（査読なし） |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |

| 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。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 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 | 2023年11月 | 第96回日本生化学会大会、山原真子、生化学で切り拓く腎疾患のメカニズム-イントロダクション- |
| 2 | 2023年10月 | 第38回日本糖尿病合併症学会、山原真子、糖尿病性腎症におけるポドサイト代謝異常の役割 |
| 3 | 2023年5月 | 第66回日本糖尿病学会年次学術集会、山原真子、吉林 護、桑形 尚吾、山原 康佑、佐々木 裕紀、金崎 雅美、藤田 征弘、久米 真司、糖尿病性腎臓病のポドサイトではリソソーム転写因子 TFEB が抑制され細胞障害をきたす |
| 4 | 2022年11月 | 第95回日本生化学会大会、山原真子、『腎生100年』を目指した腎臓基礎研究の課題 |
| 5 | 2022年6月 | 第65回日本腎臓学会総会学術総会、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 |
| 6 | | |
| 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 | 2024年5月 | 第67回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| 5 | | |