

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	千葉大学医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科
氏 名	井出 真太郎
研 究 テーマ	糖尿病性腎臓病のポドサイト修復不全におけるフェロトーシスの役割

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
 (図表、写真等の貼付を含む)

【研究目的】

慢性腎臓病（CKD）は、糖尿病や高血圧などの生活習慣病を背景に発症・進行し、末期腎不全のみならず心血管死の増加を招く重篤な疾患である。CKD 進展抑制のためには腎障害後の修復不全そのものを標的とした治療戦略が必要であるが、その分子基盤は十分に解明されていない。

我々はこれまでに、腎障害後に近位尿細管細胞の一部が炎症性尿細管細胞に変化し、慢性炎症や線維化を惹起すること、さらに過酸化脂質の蓄積により誘導されるフェロトーシスストレスおよびフェロトーシスが炎症性尿細管細胞の蓄積に寄与し尿細管修復不全を規定することを明らかとしてきた（Ide S, eLife 2021, Cell Reports 2022）。一方、糖尿病関連腎臓病（DKD）は尿細管障害に加え、ポドサイト障害による糸球体修復不全が病態進展の中心を担うが、ポドサイトにおけるフェロトーシスの関与は未解明であった。本研究では、フェロトーシスがポドサイト修復不全を規定する分子機構であるとの仮説を検証し、DKD における新規治療戦略を提示することを目的とした。

【研究方法】

研究手法として、ストレプトゾトシン（STZ）および高脂肪食負荷モデルマウスならびに db/db マウスの腎臓を用いて、糸球体におけるフェロトーシスストレスについて免疫染色および病理学的解析を用いて評価した。さらに、フェロトーシス特異的阻害剤

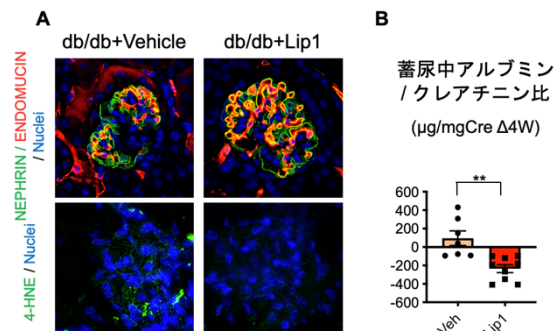


Fig1 フェロトーシス制御により糸球体構造の障害及び蛋白尿増加が抑制される

Liproxstatin-1(Lip1)によりフェロトーシスストレスを制御し、db/db マウスの蛋白尿進行および糸球体障害への影響を検討した。加えて、ドキシサイクリン誘導性ポドサイト特異的 Gpx4 欠損マウス (*iPod-Gpx4 cKO*) を作製し、定常状態および糖尿病負荷下での表現型について解析を行った。

【研究成果】

複数の DKD モデルにおいて糸球体、特にポドサイトで脂質過酸化の蓄積を基盤としたフェロトーシスストレスの誘導が確認され、さらに Lip1 を用いたフェロトーシス阻害により糸球体構造異常および蛋白尿進行が有意に抑制された (Fig1A, B)。また、*iPod-Gpx4 cKO* マウスの解析では定常状態では明らかな表現型を示さなかったが、糖尿病負荷下では蛋白尿および糸球体障害が顕著に増悪し、ポドサイトにおけるフェロトーシス制御が糖尿病環境下での糸球体障害を規定する重要な因子であることが示された。加えて、尿管管特異的 Gpx4 欠損マウスの表現形と異なることからポドサイトには尿細管細胞とは異なるフェロトーシス制御因子の存在が示唆され、腎臓の scRNA-seq データを用いることで候補因子について同定を進めている。本助成によりフェロトーシスストレスがポドサイト障害および糸球体修復不全の病態形成に関与することを明らかにし、DKD の新規治療標的となり得ることが示された。加えて、腎臓構成細胞間でのフェロトーシス感受性の差異に着目することで、フェロトーシス制御に関わる新規分子の同定や細胞種特異的な治療戦略の開発につながる可能性が示された。

様式 4-3①

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	千葉大学医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科
氏 名	井出 真太郎
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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こと。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線を引く</u>こと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。 	
1	Tcf21 modulates fibroblast activation and promotes cardiac fibrosis after injury via Pdgfrb signaling. Yusuke Baba, Yoshiro Maezawa, Naomichi Kondo, Takuya Minamizuka, Haruhide Udagawa, <u>Shintaro Ide</u> , Kana Ide, Naoya Teramoto, Ayano Yamaguchi, Hiyori Kaneko, Shinichiro Funayama, Hisaya Kato, Mayumi Shoji, Kazuto Aono, Makoto Miyabayashi, Tetta Sato, Takumi Kitamoto, Yusuke Yagyu, Ryoichi Ishibashi, Masaya Koshizaka, Yusuke Endo, Masato Kanda, Minoru Takemoto, Naoya Takayama, Kazuki Yasuda, Yoshio Kobayashi, Koutaro Yokote. Sci Rep. 2025 Aug 2;15(1):28260 (査読あり).
2	Intestinal Cyp24a1 regulates vitamin D locally independent of systemic regulation by renal Cyp24a1 in mice. Michaela AA Fuchs, Alexander Grabner, Melody Shi, Susan L Murray, Emily J Burke, Nejlja Latic, Venkataramana Thiriveedi, Jatin Roper, <u>Shintaro Ide</u> , Koki Abe, Hiroki Kitai, Tomokazu Souma, Myles Wolf. J Clin Invest . 2024 Dec 17;135(4):e179882. (査読あり)
3	Hypoalbuminemia on admission in diabetic patients correlates with severity of illness in COVID-19: A retrospective clinical study and literature review. Mayumi Shoji, Naoya Teramoto, Takahiro Ishikawa, Aiko Hayashi, Ai Matsumoto, Hidetoshi Ochiai, Ayano Yamaguchi, Yukari Maeda, Atsushi Takasaki, Chihiro Hiraga, <u>Shintaro Ide</u> , Kana Ide, Masashi Yamamoto, Yoshiro Maezawa, Ayako Shigeta, Seiichiro Sakao, Takuji Suzuki, Misuzu Yahaba, Toshihumi Taniguchi, Hidetoshi Igari, Koutaro Yokote, Masaya Koshizaka. Endocrine and Metabolic Science, 2024, 16: 100196. (査読あり)
4	Sex differences in symptom presentation and their impact on diagnostic accuracy in Werner syndrome. Hiyori Kaneko, Yoshiro Maezawa, Ayano Tsukagoshi-Yamaguchi, Masaya Koshizaka, Aki Takada-Watanabe, Rito Nakamura, Shinichiro Funayama, Kazuto Aono, Naoya Teramoto, Daisuke Sawada, Yukari Maeda, Takuya Minamizuka, Aiko Hayashi, Kana Ide, <u>Shintaro Ide</u> , Mayumi Shoji, Takumi Kitamoto, Minoru Takemoto, Hisaya Kato, Koutaro Yokote. Geriatr Gerontol Int. 2024 Jan;24(1):161-167. (査読あり)
5	
6	
7	
8	

様式 4-3②

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、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年5月	佐藤哲太、井出真太郎、井出佳奈、前澤善朗、山口彩乃、寺本直弥、横手幸太郎。SGLT2阻害薬は糖尿病患者における急性腎障害後の尿細管障害を軽減する。第67回日本糖尿病学会年次学術集会
2	2024年6月	井出佳奈、井出真太郎、前澤善朗、佐藤哲太、山口彩乃、寺本直弥、横手幸太郎。SGLT2阻害薬はフェロトーシスの抑制を介し急性腎障害後の正常修復を促進する。第67回日本腎臓学会学術集会
3	2024年10月	Tetta Sato, <u>Shintaro Ide</u> , Kana Ide, Yoshiro Maezawa, Ayano Yamaguchi, Naoya Teramoto, and Koutaro Yokote. Dapagliflozin Attenuates Tubular Injury and Ferroptosis after Acute Kidney Injury in Diabetic and Non-Diabetic Mice. KIDNEY WEEK 2024
4	2025年5月	山口彩乃、井出真太郎、井出佳奈、船山真一郎、佐藤哲太、寺本直弥、金子ひより、加藤尚也、横手幸太郎、前澤善朗。scRNA-seq解析を用いた糖尿病と老化における腎臓病の病態促進メカニズムの解明。第68回日本糖尿病学会年次学術集会
5	2025年6月	佐藤哲太、井出真太郎、井出佳奈、山口彩乃、寺本直弥、横手幸太郎、前澤善朗。糖尿病関連腎臓病の間質線維化におけるTcf21の機能解析。第68回日本糖尿病学会年次学術集会
6	2025年10月	井出真太郎、佐藤哲太、井出佳奈、塚越彩乃、寺本直弥、横手幸太郎、前澤善朗。糖尿病関連腎臓病において選択的PPARαモジュレーターは尿細管保護的に働く。第40回日本糖尿病合併症学会
7	2025年12月	井出真太郎、井出佳奈、佐藤哲太、山口彩乃、寺本直弥、横手幸太郎、前澤善朗。糖尿病関連腎臓病のポドサイト障害に対するフェロトーシス制御の可能性。第36回日本糖尿病性腎症研究会
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2026年3月	World Congress of Nephrology 2026(発表予定)
2	2026年5月	第69回日本糖尿病学会年次学術集会(抄録提出済)
3	2026年6月	第22回国際内分泌会議(抄録提出済)
4		
5		