

# Progranulin deficiency exacerbates kidney inflammation and autophagic flux via increased mTORC1 activity under diabetic condition

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2023-06-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 作間, 宏子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002974">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002974</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2659 号

Progranulin deficiency exacerbates kidney inflammation and autophagic flux via increased mTORC1 activity under diabetic condition

糖尿病状態におけるプログラニューリン欠損は、mTORC1 活性の亢進を介して腎臓の炎症とオートファジーフラックスを悪化させる。

作間 宏子（さくま ひろこ）

博士（医学）

#### 論文内容の要旨

近年、プログラニューリン (PGRN) は mTOR 経路の重要な制御因子として注目されている。しかし、PGRN がオートファジー制御に及ぼす影響については未だ不明である。本研究の目的は、PGRN ノックアウト (KO) した糖尿病マウスを用いて、PGRN と mTOR 経路を介したオートファジー制御との関連を明らかにする。糖尿病状態において mTOR 経路では、上流にある pAMPK/AMPK が抑制され、その結果抑制を受けている mTORC1 の下流に位置する pS6/S6 比が上昇することで、オートファジーの障害を認めることが分かっている。また、糖尿病マウスの腎障害改善において、ナトリウムグルコース共輸送体 2 阻害剤 (SGLT2i) である tofogliflozin (Tofo) による治療と PGRN 欠損の間でオートファジー制御機構は異なるかを比較、検証する。

C57BL/6J を野生型マウス (WT) として、通常食を投与したものをコントロール (CTRL) マウスとして用い、以下の 5 群 (WT-CTRL 群、WT-DM 群、WT-Tofo 群、KO-DM 群、KO-CTRL 群) に分類して検証した。WT-DM 群、WT-Tofo 群および KO-DM 群には、ニコチンアミドとストレプトゾトシン (NA/STZ) の投与と高脂肪食 (HFD) の給餌により糖尿病 (DM) を誘発させた。WT-Tofo 群には、11 週齢から 10 週間、0.015% のトホグリフロジンを投与した。WT-Tofo 群では、CC12、TNF などの炎症関連 mRNA 発現量が KO-DM 群と比較して有意に増加していた。WT-Tofo 群では WT-DM 群と比較して、mTOR 経路の上流にある pAMPK/AMPK の有意な上昇を認め、その結果として下流にある pS6/S6 比の減少が認められた。一方、KO-DM 群では、WT-Tofo 群と同等の血糖コントロールであったにもかかわらず、pAMPK/AMPK 比は有意に低下し、pS6/S6 比は上昇する傾向が認められた。KO-DM 群では、WT-Tofo 群と比較して、ミトコンドリアの形態異常、足突起の消退、腎臓の炎症が増悪していた。

本研究では、糖尿病状態におけるプログラニューリン欠損により、腎臓の炎症、mTOR シグナル伝達経路の亢進を介したオートファジーフラックスの障害を引き起こすことを明らかにした。