

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	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002974

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）

論文審査結果の要旨

本論文は、リソソーム生合成に関与する蛋白であるプログラニューリン（PGRN）における耐糖能異常やオートファジーの制御機構に着目した。一般的に糖尿病・肥満では mTORC1 は亢進し、オートファジーが停滞することが知られており、SGLT2 阻害薬は mTORC1 を低下させオートファジー活性を行うことで臓器保護作用を認める。本研究では、この mechanistic target of rapamycin (mTOR) 経路に着目し、PGRN ノックアウト (KO) 糖尿病肥満モデルマウスにおける糖尿病性腎臓病の影響を、SGLT2 阻害薬であるトホグリフロジン (Tofo) の効果と比較検討した。結果として、PGRN-KO マウスにおける炎症の悪化は、オートファジーの障害を伴う mTOR 経路の上昇によって説明される可能性があることが示唆された。SGLT2 阻害薬と比較し、mTOR 経路とプログラニューリンとの関連を初めて明らかにした臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士（医学）の学位を授与するに値するものと判定した。