

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

(所定様式⑤)

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	作間 宏子
論文題名	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。		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】 リソソーム生成に関与する蛋白であるプログラニューリン (PGRN) は、耐糖能異常やオートファジーの制御機構に関与することが報告されている。また、一方で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ことである。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) であるトホグリフロジン (Tofu) 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。

【方法】 C57BL/6Jマウスをコントロール (CTRL) とし、ニコチンアミドとストレプトゾトシン (NA/STZ) の投与および高脂肪食による糖尿病肥満モデル (DM) を作成し、以下の5群 (WT-CTRL、WT-DM、WT-Tofu、KO-DM、KO-CTRL) に分けてこれらの課題を検討した。DM群とWT-Tofu群は6週齢よりHFDを投与開始とし、10週でSTZ/NAを2回投与した。WT-Tofuには、11週齢から10週間、SGLT2iである0.015%のトホグリフロジンを投与した。いずれの群においても、20週齢で屠殺し、腎臓での組織を生化学的および組織学的に評価した。

【結果】 体重差に有意差がないにも関わらず、WT-Tofu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-Tofu群ではWT-DM群と比較して、pAMPK/AMPKの有意な上昇とpS6/S6比の減少が認められた。一方、KO-DM群では、WT-Tofu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。また、電子顕微鏡の所見では、KO-DM群でWT-Tofu群と比較して、近位尿細管内でのミトコンドリアの形態異常、ポドサイトの足突起の消退を認め、腎臓の炎症が増悪していた。

【考察】 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。