

受領No. 1599

オートファジー創薬の実現に向けた、ヒト糖尿病性腎臓病の病態解明

代表研究者 南 聡（大阪大学大学院医学系研究科 特任助教（常勤））



Elucidation of the pathophysiology underlying human diabetic kidney disease for the realization of autophagy drug discovery.

Representative Satoshi Minami (Assistant Professor (Full-time), Osaka University Graduate School of Medicine)

研究概要

糖尿病性腎臓病（Diabetic Kidney Disease: DKD）は有効な治療法がなく透析導入原疾患の第一位である。近年 DKD 進展において、老化細胞が重要な役割を果たすことが判明したが、どの細胞の老化がどのように病態を進展させるのかは不明である。申請者は DKD 患者では老化細胞が尿細管に限局することを見出し、病態の根源は糸球体ではなく老化尿細管にあると考えた。そこで本研究は第一に、老化尿細管細胞が DKD 進展に果たす役割を検証する。同時に最新の遺伝統計手法を駆使した一細胞 RNAseq 解析により老化尿細管が分泌し DKD を増悪させる因子を同定する。なお申請者はこれまでのオートファジー研究を通じ、1) 尿細管オートファジーは細胞老化を抑制し腎臓病に対抗すること、2) DKD では尿細管オートファジーの調節不全が生じること、3) その主因は飽和脂肪酸曝露によるリソソーム傷害であることを見出した。以上から尿細管オートファジー改善による細胞老化抑制こそが根源的な DKD 治療になると考えた。一方で脂肪酸がオートファジー調節不全・細胞老化を起こす分子機構は未知である。そこで本研究は第二に、全遺伝子対象網羅的スクリーニング法・腎オルガノイド・遺伝子改変マウスを用いた包括的解析により DKD においてオートファジー調節不全・細胞老化が生じる分子機構の全貌解明を目指す。