



Title	Empagliflozin Protects the Kidney by Reducing Toxic ALB(Albumin) Exposure and Preventing Autophagic Stagnation in Proximal Tubules
Author(s)	松井, 翔
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101484
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	松井 翔
論文題名 Title	Empagliflozin Protects the Kidney by Reducing Toxic ALB(Albumin) Exposure and Preventing Autophagic Stagnation in Proximal Tubules (エンパグリフロジンは近位尿細管における毒性アルブミン曝露を減らし、オートファジー停滞を解消することで腎保護効果を発揮する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 近年、ナトリウム-グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬は糖尿病だけでなく非糖尿病の慢性腎臓病進展を抑制することが明らかになった。メタ解析では急性腎障害の発症を抑制することもわかった。さらに、尿蛋白が少なくてもeGFR低下速度が緩やかになることも示唆されている。しかし、その腎保護効果のメカニズムはまだ確定的なものではなく未解明な部分も多い。今回、近位尿細管におけるメガリンを介したアルブミン再吸収とオートファジー・リソソーム系に着目し、SGLT2阻害薬エンパグリフロジン (EMPA) の腎保護機序を検討した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 高脂肪食2か月負荷を行った肥満マウスでは脂肪酸毒性により近位尿細管に空胞病変（リソソーム内リン脂質蓄積）を生じるが、EMPAはこの空胞病変を著減させた。近位尿細管特異的メガリンKOマウスでは高脂肪食による空胞形成が改善したため、アルブミン再吸収に着目した。近位尿細管特異的メガリンKOマウスを使用して、メガリンを介したアルブミン再吸収量を評価すると、近位尿細管のアルブミン曝露は肥満マウスで増加し、EMPAで軽減した。さらに蛍光標識アルブミンを用いてアルブミン再吸収量を評価しても、肥満マウスで増加したアルブミン曝露がEMPAにより減少した。一方、血漿の脂肪酸分画を評価するとEMPAは肥満マウスでみられる脂肪酸のアンバランスを改善した。 このようにEMPAが尿細管へのアルブミン曝露を改善させることに伴い、オートファジーの状態が変化するかを評価した。タモキシフェン誘導性近位尿細管特異的Atg5KOマウスを使用すると、肥満腎で上昇したオートファジー依存度をEMPAは軽減することが分かった。さらにGFP-LC3 transgenicマウスを使用し、肥満腎で認められたオートファジー停滞をEMPAが改善することが分かった。最後に、Atg5KOマウスを使用して虚血再灌流障害を行うと、EMPAの腎保護効果はオートファジーを介する部分があることが分かった。	
〔総 括(Conclusion)〕 EMPAは、明らかなアルブミン尿がない状態でも近位尿細管へのアルブミン曝露を減少させ、リソソーム機能不全の改善に伴いオートファジーの停滞を解消させることで腎保護効果が得られることが示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松井 翔			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	猪俣 善隆 署名
	副 査	大阪大学教授	下村 阿一郎 署名
	副 査	大阪大学教授	熊ノ 御 淳 署名

論文審査の結果の要旨

近年、ナトリウム-グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬は糖尿病だけでなく非糖尿病の慢性腎臓病進展を抑制するが、その腎保護効果のメカニズムはまだ未解明な部分が多い。SGLT2阻害薬エンバグリフロジン (EMPA) の腎保護機序を検討した。肥満マウスでは近位尿細管に空胞病変を生じるが、EMPAはこの空胞病変を著減させた。近位尿細管特異的メガリンKOマウスでは肥満による空胞形成が改善したため、アルブミン再吸収に着目した。メガリンを介したアルブミン再吸収量を評価すると、近位尿細管のアルブミン曝露は肥満マウスで増加し、EMPAで軽減した。次に、Atg5KOマウスとGFP LC3 transgenicマウスを使用し、EMPAは肥満腎で上昇したオートファジー依存度を軽減し、オートファジー停滞を改善させることが分かった。最後に、Atg5KOマウスを使用して虚血再灌流障害を行うと、EMPAの腎保護効果はオートファジーを介することが分かった。以上より、EMPAは近位尿細管のアルブミン曝露を減少させ、リソソーム機能やオートファジー停滞の改善により腎保護効果を有することが示されたため、学位の授与に値すると思われる。