



Title	TFEB-Mediated Lysosomal Exocytosis Alleviates High Fat Diet-Induced Lipotoxicity in the Kidney
Author(s)	中村, 隼
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92865
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	中村 隼
論文題名 Title	TFEB-Mediated Lysosomal Exocytosis Alleviates High Fat Diet-Induced Lipotoxicity in the Kidney (TFEBを介したリソソーマルエクソサイトーシスは高脂肪食による腎脂肪毒性を軽減する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 肥満は末期腎不全の危険因子である。肥満患者の腎病変として古くから糸球体病変が有名であるが、近年、近位尿細管の空胞病変が注目されるようになり、肥満関連腎臓病の治療標的として尿細管病変への介入も重要であると考えられる。この空胞病変はリン脂質が蓄積したリソソーム(multilammellar body (MLB))が本態であるが、この病理病態を制御する機構はこれまで明らかになっておらず今回検証することとした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず、飽和脂肪酸であるパルミチン酸(PA)を負荷した培養近位尿細管細胞の RNA-seq 解析・免疫蛍光染色・Western blotting により、リソソームの産生や機能を制御する転写因子 transcription factor EB (TFEB)がPA 負荷により核移行・活性化していることを見出した。PA 負荷による TFEB 核移行は、RagC/D が不活化されることにより、mTORC1 による TFEB リン酸化が阻害されることで生じることがわかった。そこで、腎脂肪毒性に対し TFEB が果たす役割を調べるために、TFEB ノックアウト(KO)培養細胞や近位尿細管特異的 TFEB KO マウスを作成した。それぞれ PA 負荷、高脂肪食 2 ヶ月負荷を行ったところ、リソソーム拡張や空胞病変・MLB 蓄積が増悪し、TFEB は腎脂肪毒性を軽減することがわかった。 続いて、腎脂肪毒性に対する TFEB の保護機構としてリソソーマルエクソサイトーシスに着目した。透過処理を行わない LAMP1 染色を培養近位尿細管細胞に施行したところ、PA 負荷は TFEB を介してリソソーマルエクソサイトーシスを誘導することがわかった。高脂肪食負荷肥満マウスの腎組織および尿の電子顕微鏡検査・リビドーム解析において、MLB の局在・脂質成分に着目してリソソーマルエクソサイトーシスを評価したところ、TFEB は MLB を頂端側に輸送し、尿細管腔側から尿へ排出していることが確認された。また、リソソーマルエクソサイトーシスによる MLB 蓄積の抑制は、オートファジー停滞や腎虚血再灌流傷害に対する脆弱性を軽減することで腎保護に働くことがわかった。 最後に、ヒト腎生検組織を用いた検討では、BMI 増加に伴い、近位尿細管の TFEB 核移行の減少、空胞病変の増加を認め、TFEB 活性低下が空胞病変増加に寄与している可能性が示唆された。 〔総 括(Conclusion)〕 肥満関連腎臓病に対抗するメカニズムとして、TFEBがリソソーマルエクソサイトーシスを誘導することでMLB蓄積に拮抗することを新たに見出した。今後TFEBに対する介入が治療戦略として期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中村 隼				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	猪 阪 善 隆	学 長
	副 査	大阪大学教授	竹 原 敏 郎	学 長
	副 査	大阪大学教授	桑 木 亮 実	学 長

論文審査の結果の要旨

肥満は末期腎不全の危険因子であるが、近年、近位尿細管の空胞病変が肥満関連の腎病変として注目されている。この空胞病変はリン脂質が蓄積したリソソームであるmultilamellar bodyが本態であるが、この病理病態を制御する機構は明らかになっておらず、本論文にて検証された。パルミチン酸を負荷した尿細管細胞のRNA-seq解析などにより、リソソームの産生や機能を制御する転写因子であるTFEBがパルミチン酸負荷により活性化していることがわかった。そこで腎脂肪毒性に対しTFEBが果たす役割を調べるために、近位尿細管特異的TFEB KOマウスを作成し高脂肪食負荷を行ったところ、空胞病変は増悪し、TFEBは腎脂肪毒性を軽減することがわかった。また種々の評価から、TFEBはリソソーマルエクソサイトーシスによりmultilamellar bodyを尿へ排出し蓄積を抑制することで、オートファジー停滞や腎虚血再灌流傷害に対する脆弱性を軽減し腎保護に働くことがわかった。最後にヒト腎生検組織を用いた検討で、TFEB活性低下が空胞病変増加に寄与している可能性が示唆された。本論文は肥満関連腎臓病に対する新しい治療戦略に活かせる内容であり、学位論文に値する。