

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2016

課題番号：25713033

研究課題名(和文) 飢餓応答に学ぶ 腎栄養代謝学の確立 -新規腎臓病治療戦略の開発を目指して-

研究課題名(英文) Establishment of nutrient renal medicine -lessoned from starvation-

研究代表者

久米 真司 (Kume, Shinji)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：00452235

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究においてまず、飢餓に対して腎臓がケトン産生という新たな生理的な役割を有すること、これが腎内のオートファジー活性によって制御されていることを明らかとした。また、腎局所の栄養シグナルならびにオートファジーと糖尿病性腎症との関わりを検討し以下を明らかとした。1) 飽和脂肪酸は mTORC1 を活性化しポドサイトの細胞死を誘導する。2) 糖尿病の尿細管障害には mTORC1 を介した miRNA の制御異常が関わる。3) ポドサイトならびに近位尿細管細胞のオートファジー不全が糖尿病性腎症の発症進展に關与する。4) 1-MNA は腎保護効果を有する。5) 蛋白の糖鎖修飾はポドサイトの機能制御に不可欠である。

研究成果の概要(英文)：This study revealed the novel physiological role of kidney to combat starvation. Renal autophagy is essential for hepatic and renal ketogenesis during starvation. Furthermore, we concluded that some renal nutrient-sensing signals and autophagy are associated with the pathogenesis of diabetic nephropathy. 1) Fatty acids are novel nutrient factors to regulate mTORC1 lysosomal localization and apoptosis in podocytes. 2) MicroRNA148b-3p inhibits mTORC1-dependent apoptosis in diabetes by repressing TNFR2 in proximal tubular cells. 3) Impaired podocyte- and proximal tubular cell-autophagy exacerbate proteinuria-related kidney injury in diabetic nephropathy. 4) 1-Methylnicotinamide ameliorates lipotoxicity-induced oxidative stress and cell death in kidney proximal tubular cells. 5) O-linked -N-acetylglucosamine modification of proteins is essential for foot process maturation and survival in podocytes.

研究分野：腎臓内科

キーワード：腎臓 飢餓 糖尿病性腎症 mTORC1 オートファジー NAD代謝

1. 研究開始当初の背景

腎臓は体液の恒常性維持に不可欠な臓器であると共に、長期絶食時には糖新生を行い、脳へのエネルギー供給を維持するなど、全身のエネルギー代謝恒常性維持を司る臓器でもある。これまでに、腎臓による体液恒常性維持機構の詳細が明らかとされる一方で、「腎臓が如何に全身のエネルギー環境の変化を感知し、如何に全身のエネルギー代謝恒常性維持に貢献しているか?」という疑問は解決されていない。近年、下等生物を用いた研究から、飢餓時の生命維持に不可欠な細胞内栄養感知シグナルやその応答機構が同定された結果、現在、これらの糖脂質代謝臓器における生理的、病的役割の解明を目指した基礎研究が精力的に進められている。そこで本研究では、全身のエネルギー代謝恒常性維持における腎内栄養感知シグナルの生理的役割を解明することで、「腎栄養代謝学」という新たな研究分野の確立を目指すと共に、腎内栄養応答機構の破綻と肥満や老化を背景に多様化する腎疾患予後との関連を示し、腎疾患に対する新規治療戦略の開発を試みることにした。

2. 研究の目的

- (1) 研究 1: 哺乳類飢餓応答における腎オートファジーの役割を検証する。
- (2) 研究 2: 糖尿病に伴うポドサイト障害における mTORC1 の役割を検証する。
- (3) 研究 3: 腎症進展におけるポドサイトオートファジーの役割を検証する。
- (4) 研究 4: 糖尿病に伴う尿細管病変における mTORC1 の役割を検証する。
- (5) 研究 5: ポドサイト機能維持における蛋白糖鎖修飾の役割を検証する。
- (6) 研究 6: 蛋白尿に伴う尿細管障害の発症におけるニコチナミド代謝酵素の役割を検証する。

3. 研究の方法

(1) 研究 1:
オートファゴソーム形成に必要な Autophagy-related gene 5 (Atg5) 蛋白をコードする Atg5 遺伝子を肝臓、腎近位尿細管、骨格筋でそれぞれ特異的に欠損したマウスを Cre-loxP システムを用いて作製した。対照マウス (Atg5^{+/+})、肝臓特異的 Atg5 遺伝子を欠損したマウス (L-Atg5^{-/-})、骨格筋特異的 Atg5 遺伝子欠損マウス (M-Atg5^{-/-})、肝臓と骨格筋の双方で Atg5 遺伝子を欠損したダブルノックアウトマウス (LM-Atg5^{-/-})、腎近位尿細管特異的 Atg5 遺伝子欠損マウス (K-Atg5^{-/-})、さらに肝臓と腎近位尿細管の双方で Atg5 遺伝子を欠損したダブルノックアウトマウス (LK-Atg5^{-/-}) を 36 時間絶食とし、12 時間毎に血糖値と血中ケトン濃度を測定した。

(2) 研究 2:

培養ポドサイトに飽和脂肪酸：パルミチン酸、一価不飽和脂肪酸：オレイン酸、多価不飽和脂肪酸：エイコサペンタエン酸 (EPA) を孵置し、アポトーシス、mTORC1 の活性を評価した。さらに mTORC1 選択的阻害薬である Rapamycin の共孵置および mTORC1 構成蛋白である Raptor の RNA 干渉法を用いた発現抑制を行い、mTORC1 活性の抑制がパルミチン酸によるアポトーシスに及ぼす影響を検討した。培養ポドサイトにパルミチン酸孵置を行い、mTORC1 を活性化する Akt および AMPK 経路の活性化を Western Blot 法を用いて Akt および AMPK のリン酸化により検討した。さらに mTORC1 はリソソーム膜上に存在する低分子量 G タンパク質 (Rheb) により活性化されているため、その活性は mTORC1 の細胞質からリソソーム膜への移行により調節される。そこで、mTORC1 ならびにリソソーム膜に存在する Lamp2 蛋白に対する 2 重蛍光染色にて mTORC1 の移行を検討した。

(3) 研究 3:

ヒト腎生検組織を用い、ポドシン染色によりポドサイト障害を、オートファジー不全マーカーである p62 免疫染色によりオートファジー活性を評価した。軽度の蛋白尿モデルとして高脂肪食 (HFD) 負荷 2 型糖尿病モデルマウスと 32 週齢の自然発症糖尿病 OLETF ラットを用い、高度の蛋白尿モデルとして 50 週齢の OLETF を用い、腎組織にてポドサイト障害とオートファジー活性を評価した。

ポドサイト特異的オートファジー不全マウス (Podo-Atg5^{-/-}マウス) を作製した。このマウスに対し 32 週間の HFD 負荷により糖尿病を誘発し、尿蛋白定量と電子顕微鏡 (電顕)・ポドシン染色・WT1 染色によるポドサイト障害を評価した。また、Podo-Atg7^{-/-}マウスと野生型マウスからそれぞれ単離したポドサイトに温度感受性不死化遺伝子を導入し培養ポドサイト (Atg7^{-/-}ポドサイト、Atg7^{WT}ポドサイト) を作製し、HFD 負荷糖尿病マウスと非糖尿病マウスの血清を孵置し、オートファジー不全とアポトーシスを評価した。糖尿病でオートファジー不全を呈する 50 週齢の OLETF ラットの血清を正常培養ポドサイトに孵置しオートファジー不全とアポトーシスを評価した。

(4) 研究 4:

50 週齢の肥満 2 型糖尿病モデル OLETF ラットと対照 LETO ラットから腎臓を摘出し、連続切片として免疫染色に用いた。尿細管障害の指標となるアポトーシスの検出には TUNEL 法、低酸素状態の検出には HIF1 の免疫染色、mTORC1 活性の検出には、リン酸化 S6 蛋白の免疫染色を行った。

培養近位尿細管細胞を、低酸素 (1%酸素)、高糖濃度 (ブドウ糖 25.5mM)、高脂肪酸 (パルミチン酸 150 μM) を組み合わせた条件下で培養し、mTORC1 活性、アポトーシスの評価を

行った。また Rapamycin の共孵置が、尿細管障害に及ぼす影響を検討した。尿細管細胞を、対照群、低酸素、高糖濃度、高脂肪酸の各単独刺激群、低酸素 + 高糖濃度 + 高脂肪酸の混合刺激群、混合刺激 + Rapamycin 群の 6 群に分け、miR の発現量を microarray 解析で測定した。Web 上に公開されている miR の標的候補遺伝子の中から、6 群での発現様式が miR と相補的となり、miR の強制発現で発現が抑制される遺伝子を選定した。このうち Luciferase Reporter 実験で miR との結合が確認できた遺伝子を標的遺伝子とした。さらに RNA 干渉法を用いた標的遺伝子の発現抑制が尿細管障害に及ぼす影響を検討した。OLETF ラットと LETO ラットの腎連続切片で、標的遺伝子の免疫染色を行った。

(5) 研究 5:

対照マウス (Ogt^{+/+}) と先天的ポドサイト特異的 Ogt 遺伝子欠損マウス (Pod-Ogt^{-/-}) を 32 週間飼育し、経時的に尿中アルブミン排泄の定量と腎組織学的評価を行った。後天的な Ogt 遺伝子欠損を誘導するために、8 週齢の Ogt^{+/+} とタモキシフェン (TM) 誘導性ポドサイト特異的 Ogt 遺伝子欠損マウス (TM-Pod-Ogt^{-/-}) に対して、TM の腹腔内投与 (150mg/kg/day) を 5 日間行った。尿中アルブミン排泄の定量と腎組織学的評価を行った。ダイナミンのアクチン依存性オリゴマー形成とアクチン重合を促進させ、足突起進展に働く小分子 Bis-T-23 を Pod-Ogt^{-/-} マウスに投与し、尿中アルブミン排泄量の増加抑制、及び足突起構造異常の抑制が得られるかを検討した。

(6) 研究 6:

脂肪酸結合アルブミン (FFA-alb) を 11 日間腹腔内投与し尿細管障害を誘導した雄性 C57BL/6J マウスの腎臓、および FFA-alb で刺激したマウス培養近位尿細管細胞から cDNA を抽出し、NAD 代謝酵素 19 個の Real-time PCR 法を行い、FFA-alb 刺激により両者の遺伝子発現が同様に变化する酵素を同定した。また、同定した酵素の代謝分子の細胞内濃度を HPLC 法で測定し、同定酵素や尿細管細胞障害マーカー (MCP-1, Fibronectin, PAI-1) の遺伝子発現との相関関係を解析した。

培養近位尿細管細胞において、RNA 干渉法を用いて同定酵素遺伝子の発現を抑制し、FFA-alb によるアポトーシスへの影響を検討した。また、レトロウイルスを用いて同定酵素遺伝子の過剰発現培養細胞株を樹立し、FFA-alb による細胞死への影響を検討した。培養近位尿細管細胞に脂肪酸刺激の 1 時間前に同定酵素の代謝分子 1-MNA を孵置し FFA-alb による細胞死への影響を評価した。酸化ストレスへの影響は H2DCFDA、Mito Sox Red を用いて評価し、抗酸化酵素 MnSOD, HO-1 の遺伝子発現は Real-time PCR 法で測定した。

FFA-alb を腹腔内投与し尿細管障害を誘導

するモデルマウスにおいて、腹腔内投与 7 日前より予防的に 1-MNA 含有水を与え、腎臓におけるアポトーシス、ネクローシス、炎症、線維化、酸化ストレスを評価した。

4. 研究成果

(1) 研究 1:

絶食期間中の体重と血糖値の変化には差がなかったが、血中ケトン濃度の上昇が対照マウスと比較して L-Atg5^{-/-} マウスで有意に抑制された。ただしこのケトン合成障害は部分的であった。自由摂食下での脂肪蓄積量や、絶食時の血清遊離脂肪酸には差がなく、ケトン合成の鍵酵素である HMGCS2 蛋白は L-Atg5^{-/-} マウスの肝臓でも絶食下で十分に発現上昇していることを確認した。

Atg5^{+/+}, L-Atg5^{-/-}, M-Atg5^{-/-}, LM-Atg5^{-/-} マウスにおいて絶食期間中の血糖値には差がなかった。また L-Atg5^{-/-} マウスのケトン合成障害は LM-Atg5^{-/-} マウスでは回復した。

Atg5^{+/+}, L-Atg5^{-/-}, K-Atg5^{-/-}, LK-Atg5^{-/-} マウスで絶食期間中の血糖値には差がなかったが、LK-Atg5^{-/-} マウスでは L-Atg5^{-/-} マウスよりさらに著明に血中ケトン濃度の上昇が抑制された。さらに、36 時間絶食後の LK-Atg5^{-/-} マウスではほかの 3 群と比較して身体活動性が低下していた。また絶食時間の延長に伴い、腎での HMGCS2 蛋白の発現は上昇した。

36 時間絶食下の L-ACA 投与マウスでは著明なケトン合成障害と大きな脂肪滴を認め、ADRP ノックアウトマウスでは部分的なケトン合成障害と脂肪滴形成の抑制を認めた。Atg5^{+/+}, L-Atg5^{-/-}, K-Atg5^{-/-}, LK-Atg5^{-/-} マウスで同様の実験を行った結果、オートファジー抑制臓器において脂肪滴形成の抑制を認めた。

絶食期間を通していずれのマウス群でも血糖値の変化に有意差は認めなかったが、肝オートファジー抑制マウスでは部分的なケトン合成障害を、肝腎オートファジー抑制マウスでは更なるケトン合成障害を認めたことから、飢餓誘導性オートファジーは糖新生よりもケトン合成に不可欠であり、また肝臓だけでなく腎近位尿細管にも潜在的なケトン合成能が備わっていることが示唆された。また、オートファジー抑制臓器において脂肪滴形成が抑制されたことから、オートファジーは脂肪滴形成に関与して飢餓状態でのケトン合成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

(2) 研究 2:

パルミチン酸孵置はアポトーシスを誘導し、オレイン酸および EPA の共孵置はこれを抑制した。

パルミチン酸孵置は mTORC1 を活性化し、オレイン酸および EPA の共孵置はこれを抑制した。さらに、rapamycin の共孵置および Raptor 発現抑制はパルミチン酸によるアポ

トーシスの亢進を抑制した。

パルミチン酸解置は ER ストレスを誘導し、オレイン酸および EPA の共解置はこれを抑制した。CHOP 発現抑制はパルミチン酸によるアポトーシスの亢進を抑制した。さらに rapamycin の共解置および Raptor 発現抑制はパルミチン酸による ER ストレスの亢進を抑制した。

パルミチン酸解置は Akt および AMPK シグナルに影響することなく mTORC1 のリソソーム膜への移動を亢進させ、オレイン酸および EPA の共解置はこれを抑制した。

これらの結果から、血清脂肪酸分画の是正を目的とした薬物療法や食事療法が、ポドサイト障害の抑制、さらには脂肪毒性による臓器障害抑制につながる新たな治療戦略となる可能性が示唆された。

(3) 研究 3:

軽度蛋白尿の腎症や他の腎炎症例の腎組織では、明らかなポドサイト障害やオートファジー活性の低下は認められなかったが、高度蛋白尿を呈する腎症症例では、ポドシンの発現量が低下し顆粒状パターンを呈するなどのポドサイト障害を認め、p62 が蓄積しておりオートファジー活性の低下が認められた。

軽度の尿蛋白モデルでは、明らかなポドサイト障害やオートファジー活性の低下は認められなかったが、高度尿蛋白モデルでは、ヒトの結果と同様にオートファジー活性の低下を伴う顕著なポドサイト障害が認められた。

対照マウスでは HFD 負荷による糖尿病状態で軽度の蛋白尿を呈するのみであったが、Podo-Atg5^{-/-}マウスでは、糖尿病状態でにおいてのみ、ポドサイト数の減少、足突起の消失、ポドシン発現数の減少を伴う顕著な蛋白尿の増加が確認された。Atg7K0 ポドサイトでは p62 の蓄積と LC3⁻/LC3⁺ 比の減少を認め、オートファジー不全が示された。また HFD 負荷糖尿病マウスの血清刺激は Atg7K0 ポドサイトに対してのみ顕著な細胞死を誘導した。

OETF50 週 of 血清で刺激した細胞では、p62 の蓄積と LC3⁻/LC3⁺ の減少を認め、オートファジー不全が示された。そして、50 週 of OETF の血清刺激でのみ細胞死が増加した。

HFD 負荷 Podo-Atg5^{-/-}マウスのポドサイトでは Lamp2・ユビキチン化蛋白ともに増加しておりリソソームの障害が示唆された。50 週 of OETF でも同様の結果であった。

高度蛋白尿を呈する腎症の血清解置でのみ p62 とユビキチン化蛋白の増加をみとめオートファジー活性の低下とリソソーム障害が示唆された。

今回の研究より高度蛋白尿へ進行する原因の一つにオートファジー不全によるポドサイト障害が明らかとなり、その機序としてリソソームの障害が考えられた。

(4) 研究 4:

OETF ラットでは、近位尿細管細胞における HIF1 の発現増強が認められた。HIF1 が活性化した近位尿細管細胞の中で、mTORC1 も活性化した細胞でアポトーシスの惹起が認められた。低酸素状態で高糖濃度と高脂肪酸の刺激を同時に付加した培養近位尿細管細胞では、mTORC1 が活性化し、アポトーシスが惹起された。次に microarray 解析で、Insulin による mTORC1 活性に影響せず、尿細管障害を制御する miR-148b-3p を同定、さらにその標的遺伝子 Tumor necrotic factor receptor 2 (TNFR2) を同定した。TNFR2 の発現を抑制した培養近位尿細管細胞では、混合刺激によるアポトーシス惹起が抑制された。さらに OETF ラットでは、HIF1 と mTORC1 が活性化し、アポトーシスを惹起した近位尿細管細胞で TNFR2 の発現増強が認められた。

糖尿病における近位尿細管障害の発症には、血管病変に起因した低酸素状態だけでなく、糖・脂質代謝異常による腎局所の低酸素応答機構の破綻が関与することが示唆された。

(5) 研究 5:

Pod-0gt^{+/+}マウスでは生後 8 週 from 尿中アルブミン排泄量の増加が認められ、32 週 with 著明な尿中アルブミン排泄量の増加を呈した。Pod-0gt^{+/+}マウスの腎組織では硬化系球体・炎症細胞浸潤、ポドシンの発現量低下及び顆粒状染色パターン、WT1 陽性細胞数の減少、ポドサイト二次突起の消失、ポドサイト足突起の平坦化が確認され、著しい足突起構造の破綻が確認された。

TM 投与後 2 週 with 腎組織における RL2 及び WT1 共陽性細胞数測定から、TM-Pod-0gt^{+/+}マウスの遺伝子欠損効率は 92.8 ± 0.6% であった。TM-Pod-0gt^{+/+}マウスは TM 投与後 32 週 with 尿中アルブミン排泄量の増加を認めなかった。腎組織では Pod-0gt^{+/+}マウスと比べ、軽微な足突起構造の変化を認めたが、先天的モデルのような顕著なポドサイト障害は認めなかった。

Bis-T-23 非治療群の Pod-0gt^{+/+}マウスは著明な尿中アルブミン排泄量の増加及びポドシン発現量の低下、足突起構造の破綻を認めたが、Bis-T-23 治療により Pod-0gt^{+/+}マウスの尿中アルブミン排泄量は有意に減少し、ポドシン発現量の低下及び足突起構造異常も認めなかった。

これらの結果より、翻訳後修飾の一つ O-GlcNAc 修飾が、ポドサイトの機能制御に不可欠なものであり、特に出生後のポドサイト足突起の発達過程に重要である可能性が示された。

(6) 研究 6:

NAD 代謝酵素のうち Nicotinamide n-methyltransferase (NNMT) が、培養近位

尿細管細胞への FFA-alb 刺激において有意な上昇を認め、細胞障害マーカーの遺伝子発現と正相関を示した。

NNMT の発現抑制は 1-MNA の細胞内濃度を減少し、FFA-alb によるアポトーシスを増悪した。また、NNMT の過剰発現は 1-MNA の細胞内濃度を上昇させ、FFA-alb による細胞死を抑制した。

1-MNA の前孵置は FFA-alb による細胞死および酸化ストレスを、細胞内 NAD、NADH 濃度や抗酸化酵素の発現に影響せず抑制した。

1-MNA の予防的な経口摂取は、マウスの腎臓において FFA-alb による細胞死、炎症、線維化、酸化ストレスを抑制した。FFA-alb による近位尿細管障害に関連する NAD 代謝酵素として、障害時に遺伝子発現が上昇する NNMT を新規同定した。1-MNA の補充は糖尿病や肥満で見られる FFA-alb による尿細管障害の新たな治療戦略となり得る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 21 件)

(1) 欧文論文 (計 11 件)

Ono S, Kume S, Yasuda-Yamahara M, Yamahara K, Takeda N, Chin-Kanasaki M, Araki H, Sekine O, Yokoi H, Mukoyama M, Uzu T, Araki SI, Maegawa H. O-linked -N-acetylglucosamine modification of proteins is essential for foot process maturation and survival in podocytes. *Nephrol Dial Transplant*. In press (2017) 査読あり doi:10.1093/ndt/gfw463.

Kuwagata S, Kume S, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki S, Nakazawa J, Sugaya T, Koya D, Haneda M, Maegawa H, Uzu T. MicroRNA148b-3p inhibits mTORC1-dependent apoptosis in diabetes by repressing TNFR2 in proximal tubular cells. *Kidney Int*. 90:1211-1225 (2016). 査読あり doi: 10.1016/j.kint.2016.06.036.

Takagi A, Kume S, Maegawa H, Uzu T. Emerging role of mammalian autophagy in ketogenesis to overcome starvation. *Autophagy*. 12:709-10 (2016). 査読あり doi:10.1080/15548627.2016.1151597.

Takagi A, Kume S, Kondo M, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki S, Koya D, Haneda M, Chano T, Matsusaka T, Nagao K, Adachi Y, Chan L, Maegawa H, Uzu T. Mammalian autophagy is essential for hepatic and renal ketogenesis during starvation. *Sci Rep*. 6:18944 (2016). 査読あり doi:10.1038/srep18944.

Tagawa A, Yasuda M, Kume S, Yamahara K, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki SI, Koya D, Asanuma K, Kim EH, Haneda

M, Kajiwara N, Hayashi K, Ohashi H, Ugi S, Maegawa H, Uzu T. Impaired podocyte autophagy exacerbates proteinuria in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 65:755-67 (2016). 査読あり doi:10.2337/db15-0473.

Tanaka Y, Kume S, Araki H, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, Araki SI, Nakagawa F, Koya D, Haneda M, Maegawa H, Uzu T. 1-Methylnicotinamide ameliorates lipotoxicity-induced oxidative stress and cell death in kidney proximal tubular cells. *Free Radic Biol Med*. 89:831-41 (2015). 査読あり doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.10.414

Yasuda-Yamahara M, Kume S, Tagawa A, Maegawa H, Uzu T. Emerging role of podocyte autophagy in the progression of diabetic nephropathy. *Autophagy*. 11:2385-6 (2015) 査読あり doi:10.1080/15548627.2015.1115173.

Kume S, Koya D. Autophagy: A Novel Therapeutic Target for Diabetic Nephropathy. *Diabetes Metab J*. 39:451-60 (2015). 査読あり doi:10.4093/dmj.2015.39.6.451.

Yasuda M, Tanaka Y, Kume S, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Araki SI, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Fatty acids are novel nutrient factors to regulate mTORC1 lysosomal localization and apoptosis in podocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1842:1097-1108 (2014). 査読あり doi: 10.1016/j.bbadis.2014.04.001.

Kume S, Yamahara K, Yasuda M, Maegawa H, Koya D. Autophagy: emerging therapeutic target for diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 34:9-16 (2014). 査読あり doi:10.1016/j.semnephrol.2013.11.003.

¹¹ Yamahara K, Kume S, Koya D, Tanaka Y, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Araki S, Haneda M, Matsusaka T, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Obesity-mediated autophagy insufficiency exacerbates proteinuria-induced tubulointerstitial lesions. *J Am Soc Nephrol*. 24:1769-81 (2013). 査読あり doi:10.1681/ASN.2012111080.

(2) 和文雑誌 (計 10 件)

久米 真司:老化と腎とカロリー制; 腎臓内科・泌尿器科 3 巻 4 Page368-375(2016) 査読なし

久米 真司:糖尿病性腎症における最新の知見; *Medical Practice* 33 巻 6 号 Page919-923(2016) 査読なし

久米 真司, 安田 真子, 山原 康佑:糖尿病性腎症における細胞内代謝異常; *Pharma Medica* 34 巻 6 号 Page51-54(2016) 査読なし

久米 真司:糖尿病性腎症の病態; 尿酸

と血糖 2巻2号 Page87-90(2016.04) 査読なし

久米 真司, 安田 真子, 山原 康佑: 糖尿病腎症克服に残された課題へ挑戦 発症メカニズムに立脚した治療の将来展望 月刊糖尿病 7巻12号 Page79-86(2015.12) 査読なし

久米 真司, 前川 聡: 肥満と腎臓病 新規治療標的の開発を目指して. 肥満研究 20巻3号 Page160-167(2014) 査読なし

久米 真司: 近位尿管細胞障害の発症進展過程におけるオートファジーの役割; 腎と透析 76巻3号 Page417-421(2014) 査読なし

久米真司, 猪木健: 糖尿病性腎症の発症進展と細胞内栄養応答機構との関わり; 腎・高血圧の最新治療 2巻3号 Page142-149 (2013) 査読なし

久米真司: オートファジーと腎疾患; B10 Clinica 28巻7号 Page646-650 (2013) 査読なし

久米真司: 腎疾患とオートファジー 糖尿病性腎症治療標的としての可能性; 医学のあゆみ 245巻4号 Page313-314 (2013) 査読なし

〔学会発表〕(計12件)

(1) 国際学会(計2件)

Kume S. 「Role of autophagy in diabetic nephropathy and renal ketogenesis」 50th Kidney Week (2016年10月16日, McCormick Place, Chicago, USA)

Kume S. Role of autophagy in the pathogenesis of diabetic nephropathy. The 2014 International Conference on Diabetes and Metabolism (2014年10月16日, Kintex IIsan, Gyeonggi-do, Korea)

(2) 国内学会(計10件)

久米真司 「糖尿病性腎症の克服を目指して」 第59回西部腎臓学会 (2016年10月14日, シーガイア コンベンションセンター, 宮崎県・宮崎市)

久米真司 「糖尿病性腎症進展におけるポドサイト障害の関与」 第59回西部腎臓学会 (2016年10月14日, フェニックスシーガイアリゾート コンベンションセンター, 宮崎県・宮崎市)

久米真司 「食事制限に学ぶ腎老化」 第59回日本腎臓学会学術集会 (2016年6月18日, パシフィコ横浜, 神奈川県・横浜市)

久米真司 「糖尿病性腎症の新規治療標的の解明を目指して」 第59回日本腎臓学会学術集会 (2016年6月18日, パシフィコ横浜, 神奈川県・横浜市)

久米真司 「Emerging role of autophagy in combating kidney aging and diabetic nephropathy」 第59回糖尿病学会年次学術集会 (2016年5月20日, 国立京都国際会館, 京都府・京都市)

久米真司 「肥満関連腎障害とオートファジー」 第35回日本肥満学会 (2015年10月24日, フェニックスシーガイアリゾート コンベンションセンター, 宮崎県・宮崎市)

久米真司 「糖尿病性腎症の新規治療標的の解明を目指して」 第58回日本腎臓学会学術集会 (2015年6月5日, 名古屋国際会議場, 愛知県・名古屋市)

久米真司 「SIRT1によるオートファジー制御」 第58回日本糖尿病学会年次学術集会 (2015年5月21日, 海峡メッセ下関, 山口県・下関市)

久米真司 「腎内脂肪蓄積の生理的役割から病態形成への関与まで」 第87回日本内分泌学会 (2014年4月24日, 福岡国際会議場, 福岡県・福岡市)

久米真司 「オートファジー機構の破綻と糖尿病性腎症との関わり」 第43回西部腎臓学会 (2013年10月11日, 松山全日空ホテル, 愛媛県・松山市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmed3/snai>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久米 真司 (KUME, Shinji)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号: 452235

(2) 研究分担者: なし。

(3) 連携研究者: なし。

(4) 研究協力者

高木 彩乃 (TAKAGI, Ayano)
山原 真子 (YAMAHARA, Mako)
田川 安都子 (TAGAWA, Atsuko)
桑形 尚吾 (KUWAGATA, Shogo)
小野 真也 (Ono, Shinya)
田中 裕紀 (TANAKA, Yuki)