

**【目的】**1998年以降、糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Disease : DKD) は透析導入の原疾患第一位であり、RAS 阻害薬を中心とした多角的治療でも制圧できていない。近年、DKD においてオートファジー調節不全が病態に関与すること、多くの腎疾患の発症・進行に、新しい制御性細胞死であるフェロトーシスが関与することが判明しているが、それら病態をつなぐ機序の解明は行われていない。そこで本研究では、「高血糖やオートファジー不全状態は腎尿管フェロトーシスを促進する」との仮説をたて、DKD におけるフェロトーシスの病的意義を検討し、フェロトーシスとオートファジーの相互関係の細胞生物学的基盤を明らかにし、さらに病態解明に基づきフェロトーシスを制御することによって腎保護実現に道筋をつけることを目的とした。

**【方法】**1型DKDの高血糖状態およびオートファジー不全がフェロトーシスに及ぼす影響を検討するために、STZ 誘発性1型糖尿病モデルオートファジー不全マウスと対照群に対して腎虚血再灌流傷害 (IRI) を行った。フェロトーシス特異的抑制薬 Ferrostatin-1 (Fer-1) を投与することで障害が軽減される程度をフェロトーシスによる障害と判断した。次に2型DKDを用いた検討では、オートファジー活性化がフェロトーシスに及ぼす影響を検討するために、2型糖尿病 (DM) db/db マウスと対照群に対して IRI を行い、オートファジー活性化薬ラパマイシンの効果を評価した。さらに高血糖状態における AMPK や脂質代謝の異常がフェロトーシス亢進に関与しているかを検討するために、AMPK 活性化薬 AICAR を投与し IRI 時の腎障害を評価した。機序追究のため培養近位尿管細胞 (Atg5 (-)・Atg5 (+)) を用いて低酸素再酸素化 (H/R) によって引き起こされるフェロトーシスに対して高血糖およびオートファジー不全が与える影響を評価した。

**【結果】**非DM群と比較してSTZ群では、また野生型と比較してオートファジー不全群では腎障害が悪化しており、さらにSTZ群のオートファジー不全マウスは相乗的に腎障害の増悪を示しており、それらは Fer-1 投与で改善した。オートファジー不全を示唆する p62 凝集塊陽性近位尿管で、フェロトーシスを示唆する 4HNE やフェロトーシス促進因子である ACSL4 が陽性であり、特にオートファジー不全尿管でフェロトーシスが強く起こっていることがわかった。db/+と比較して db/db マウスではフェロトーシスによる腎障害は悪化した。ラパマイシン投与により Fer-1 と同程度に腎障害は改善した。非DM群では AICAR による腎障害抑制効果がみられなかった一方で、DKD 群では AICAR 投与による腎障害軽減を認めた。高血糖状態の Atg5 (-) 細胞は相乗的に細胞死増悪を示し Fer-1 投与で改善した。以上より、DKD におけるオートファジー不全と脂質代謝異常はフェロトーシス亢進を介して腎障害を悪化させることがわかった。今後、食事や運動、薬剤によるオートファジー調整、あるいは直接的なフェロトーシス抑制を介して、DKD 進行やストレス脆弱性への対策を確立できる可能性がある。

糖尿病性腎臓病におけるオートファジー不全と代謝異常はフェロトーシス亢進を介して腎障害を悪化させる

