

オートファジーの低下が尿路結石形成を促進する

名古屋市立大学の安井孝周教授・海野怜研究員（腎・泌尿器科学分野）、長崎大学 川端剛助教（幹細胞生物学研究分野）らの研究チームは、腎臓内の尿細管細胞において、有害因子を選択的に隔離・排除する生態防御機構であるオートファジーが、細胞傷害によりその機能が低下し、尿路結石が形成されるという仮説のもと、研究をすすめてきました。このたび、基礎研究において①オートファジーの低下が細胞傷害を悪化させ結石形成を促進すること、②そのオートファジーの低下は **mTOR** というシグナルの活性化によること、③ **mTOR** シグナルを阻害する薬剤の投与で、オートファジーが亢進し、細胞傷害の抑制により結石形成が抑制されることを世界で初めて発見し、**Autophagy** 誌に報告しました。

尿路結石の形成過程において、**mTOR** シグナルの上昇によりオートファジーが低下することを証明した研究成果は、オートファジーの活性化による尿路結石の予防に繋がるだけでなく、**mTOR** が新たな診断マーカーとなりうる可能性を示す重要なものです。

尿路結石形成は、腎臓の尿細管という細胞の傷害による促進すると言われています。私たちは細胞傷害を抑制する作用をもつオートファジー(図 1)に着目して、尿路結石とオートファジーの関係、さらにオートファジーを亢進させることによる尿路結石の予防効果調べました。



図 1 オートファジー：細胞が傷害を受けると細胞内有害因子を自己消化し、恒常性を保ち、傷害を抑制する

まず、シュウ酸 Ca 結晶を添加した尿細管培養細胞、シュウ酸 Ca 結石を形成させたマウス、シュウ酸 Ca 結石患者において、オートファジーの活性を調べました。次に、オートファジーを抑制する **mTOR** シグナルの変化を調べました。最後に **mTOR** シグナルを阻害する薬剤を培養細胞、マウスに投与して結石形成に対する抑制効果を調べました。

実験から、培養細胞、マウス、尿路結石患者ではオートファジーの低下により結石形成が促進していることがわかりました。その要因として、オートファジーを抑制する **mTOR** シ

シグナルがシュウ酸 Ca 結晶により活性化していることがわかりました。そこで、mTOR シグナルを阻害する薬剤を投与したところ、オートファジーの亢進を意味する MAP1LC3 タンパクの発現上昇が観察され、細胞内に生じた傷害を受けたミトコンドリアなどの有害因子がオートファゴソームにより隔離・除去されることで、細胞傷害が抑制され、結石形成が抑制されることがわかりました。(図 2)。

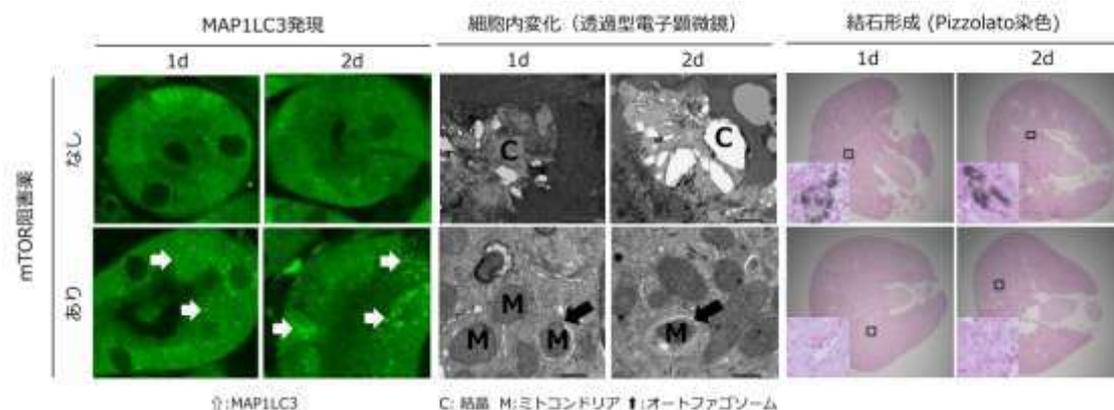


図 2 mTOR 阻害薬の投与により細胞内のオートファジーが亢進し腎結石形成が有意に抑制

上記の結果から、シュウ酸 Ca 結晶による mTOR シグナルの上昇が、オートファジーを低下させ、細胞傷害を悪化させ、結石形成を促進させることがわかりました。mTOR 阻害薬などのオートファジーを亢進させる薬剤により、結石形成が抑制される可能性がわかりました。

【論文タイトル】

Deregulated MTOR (mechanistic target of rapamycin kinase) is responsible for autophagy defects exacerbating kidney stone development.

【掲載学術誌】

「Autophagy」

日文新聞发布全文

<http://www.nagoya-cu.ac.jp/about/press/press/release/files/20190807/20190807.pdf>

文：JST 客观日本编辑部翻译整理