

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

平成23年11月25日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 薬学研究科 医療薬科学専攻

職 名・学 年 博士後期課程3年

氏 名 中 川 俊 作

助成の種類	平成23年度 ・ 国際研究集会発表助成		
研究集会名	腎臓週間2011 第44回米国腎臓学会		
発表題目	ラット腎臓近位尿細管上皮細胞のオートファジー制御におけるmTORの役割		
開催場所	アメリカ合衆国・ペンシルベニア州・フィラデルフィア市・ペンシルベニアコンベン		
渡航期間	平成23年11月 9日 ~ 平成23年11月15日		
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()		
会計報告	交付を受けた助成金額	200,000 円	
	使用した助成金額	200,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	往復航空運賃	152,180円
		宿泊料の一部	47,820円
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) この度は米国腎臓学会における研究成果の発表に対し助成をいただき感謝申し上げます。この助成により学会参加ができたことで、海外の研究者と議論し関わりをもつことができました。また、かねてより米国における研究留学を希望していましたが、その実現に近づけたため非常に重要な機会となりました。京都大学における研究成果の国際的認知、および、若手研究者のキャリアパスのためにも、今後も国際学会での発表を強力に援助していただきたいと思います。とっております。		

成 果 の 概 要

研究集会名： 腎臓週間 2011 第 44 回米国腎臓学会

開催場所： アメリカ合衆国・ペンシルベニア州・フィラデルフィア市・ペンシルベニア
コンベンションセンター

渡航期間： 平成 23 年 11 月 9 日～平成 23 年 11 月 15 日

派遣・報告書： 薬学研究科 医療薬科学専攻 博士後期課程 3 年 中川 俊作

1. 学会概要

報告者は平成 23 年 11 月 10 日から 13 日にかけてアメリカ合衆国フィラデルフィアにて行われた第 44 回米国腎臓学会に参加した。米国腎臓学会は、米国内だけでなく世界各国から講演や一般演題を受け入れており世界規模の学術集会として開催される。また、腎臓学において最も権威のある学術集会のひとつであり、最新の研究成果や診断・治療に関する最新の知見が発表され、世界中の研究者により活発な討論が行われる。本年度の第 44 回米国腎臓学会においては、13,000 名以上が参加し、口頭発表形式 (460 演題) およびポスター形式 (3141 演題) にて多数の演題が発表された。

2. 研究成果の発表

腎臓の実質構造は糸球体とそれに続く尿細管から形成されるが、糸球体および尿細管に対して不可逆的な障害が起こると正常な尿生成機能が失われ慢性腎不全へと進展する。このような腎機能の障害は、様々な尿毒症物質や生体異物の蓄積へとつながり、腎病変の増悪や合併症の危険性を高めるため、糸球体病変および尿細管機能の低下を支配する分子機構の解明が重要視されている。当研究室ではこれまで、慢性腎不全モデルラットを用いた検討から、慢性腎不全時の尿細管上皮細胞においてリン酸化酵素のひとつである mammalian target of rapamycin (mTOR) が活性化すること、および、mTOR 阻害薬であるエベロリムスの使用が慢性腎不全に対して治療効果を示すことを明らかにした。(中川等, *Biochem Pharmacol*, **79**, 67-76, 2010)。これらの結果は mTOR が慢性腎不全における新たな治療標的となることを示唆しているが、尿細管における mTOR の役割については未だ不明な点が多い。

培養細胞を用いた検討から、mTOR が細胞のタンパク質分解経路のひとつであるオートファジー(自食)を制御することが示されている。オートファジーは主に飢餓状態等におけるアミノ酸の再利用のためのタンパク質自己消化と理解され、分解されるタンパク質はオートファゴソームと呼ばれる脂質二重膜により隔離される。オートファジーの活性化は、mTOR とオートファゴソーム形成に必須の酵素 UNC51-like kinase 1 (Ulk1) との相互作用より制御されることが酵母等で示されている。そこで報告者等は、尿細管上皮細胞のオートファジーにおける mTOR の役割について検討を加え、その成果を報告した(演題番号: FR-PO1120、発表題目: Roles of mTOR

pathway on autophagy in the proximal tubular epithelial cells of rat kidneys)。

報告者等は、慢性腎不全モデルラットの腎臓では mTOR の活性化に伴いオートファジーの活性が抑制されること、mTOR の阻害薬であるエベロリムスの投与によりオートファジーの活性が回復することを見出した。また、免疫沈降法によって Ulk1 が尿細管において発現し、mTOR と直接的に相互作用することを初めて明らかにした。したがって、尿細管上皮細胞における mTOR は Ulk1 と相互作用することによりオートファジー活性を低下させ(負の調節)、慢性腎不全の病態進展に関与することが示唆された。

3. 本学会参加による成果

本学会に参加し研究成果を発表することにより、海外の研究者と活発な議論を交わすことができた。このことにより、腎臓における mTOR の役割や mTOR 阻害薬の臨床応用に関して広く情報交換することができ、今後の研究に対してより具体的な方針を着想することができた。また、本学会において発表される最先端の研究成果について、海外の研究者と直接議論ができ極めて有用な機会となった。さらに、海外の著名な研究者らと関わりをもつことができ、今後の研究キャリアについても大きな意味をもつ機会となった。最後になりましたが、本学会への派遣に対し助成して頂きました京都大学教育研究振興財団に厚く御礼申し上げます。