

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	村 丘 寛 和
主 論 文 題 名				
Role of Nampt-Sirt6 Axis in Renal Proximal Tubules in Extracellular Matrix Deposition in Diabetic Nephropathy (糖尿病性腎症の細胞外基質蓄積における、近位尿細管Nampt-Sirt6軸の役割)				
(内 容 の 要 旨)				
ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (nicotinamide adenine dinucleotide:NAD) 代謝は、腎臓生理学において重要な役割を果たしている。例えば、NAD 前駆体であるニコチンアミドモノヌクレオチド (nicotinamide mononucleotide:NMN) の分泌が近位尿細管細胞 (proximal tubule:PT) において減少すると、続いて糸球体足細胞におけるNAD依存性脱アセチル化酵素であるSirt1の発現低下がおり、糖尿病性腎症におけるアルブミン尿症を引き起こすことが知られている。 本研究では、NMN産生酵素であるニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (nicotinamide phosphoribosyltransferase:Nampt) の糖尿病性腎症における役割を調べた。PTにおけるNamptの発現は、ストレプトゾトシン (streptozotocin:STZ) 誘発性糖尿病マウスにおいて、低下していた。 PT特異的Nampt過剰発現トランスジェニック (transgenic:TG) マウスでは、これらの糖尿病状態におけるアルブミン尿が改善したほか、尿細管細胞アポトーシス、尿細管周囲コラーゲン沈着、および尿細管基底膜 (tubular basement membrane:TBM) 肥厚の軽減も伴った。 PT特異的Namptノックアウト (conditional knockout:CKO) マウスでは、TBM肥厚とコラーゲン沈着を示し、それはSTZ誘発性糖尿病との組み合わせでさらに悪化した。CKOマウスにおける腎線維性変化は、線維形成促進因子Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (Timp-1) の発現上昇によっていたが、これはTimp1プロモーターにおける転写因子 Nuclear Factor-kappa B (NF-κB) p65結合部位のH3K9脱アセチル化を機序として介していた。 腎尿細管株化細胞であるHK-2細胞では、Timp-1過剰発現はTGF-β1発現を上昇させ、また、Nampt CKOマウスでは腎においてTGF-β1発現の増加を認めた。STZ誘発性糖尿病マウス腎におけるTimp-1とTGF-β1の上昇は、Nampt TGマウスにおいては抑制された。 また、Nampt CKOマウス腎臓においては、Timp-1プロモーターのH3K9を脱アセチル化するSirt6 (Sirt1のアイソフォーム) が発現低下していた。PT特異的Sirt6ノックアウトマウスは、Timp-1発現の増加とともに、Nampt CKOマウスに類似した線維性表現型の増強を示した。 最後に、糖尿病性腎症のヒト腎生検検体においても、NamptとTGF-β1発現レベルとの間の負の相関、およびNamptとSirt6発現レベルとの間の正の相関が認められた。結論として、PTにおけるNampt-Sirt6軸は、糖尿病性腎症における線維形成性細胞外基質 (extracellular matrix:ECM) リモデリングにおいて、目新しいプレーヤーとしての役割を果たすことが明らかになった。				