

利用成果報告書

- 1 課題番号 H27-K17
- 2 報告者 窪田直人 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科
- 3 利用区分 成果公開有償利用
- 4 利用課題名 近位尿細管における糖代謝調節機構の解明
- 5 使用装置名 レーザーマイクロダイセクション
- 6 利用期間 平成 26 年 11 月 1 日 ~ 平成 28 年 3 月 31 日

- 7 利用成果・実績の概要
- 【目的】腎臓は糖の再吸収に加え、解糖や糖新生を介し全身の血糖の恒常性維持を担う重要な臓器である。糖新生は主に肝臓と腎臓で行われており、肝臓の糖新生はインスリンにより制御されることが知られている。しかしながら、腎臓の糖新生の制御機構については未だ解明されていない点が多い。そこで本検討では、腎糖新生におけるインスリンが果たす役割の解明を目的とする。
- 【方法】レーザーマイクロダイセクション(LMD)を用い、C57BL/6Jマウスの糸球体・近位尿細管そして遠位尿細管におけるインスリン関連遺伝子と糖新生酵素遺伝子の発現の局在を検討した。また、C57BL/6Jマウスを用いて絶食・再摂食条件下において腎皮質のinsulin receptor substrates (IRSs)を含めたインスリンシグナルと糖新生酵素遺伝子発現の変動を経時的に検討した。さらにin vitroの実験ではヒト近位尿細管(HK-2)細胞を使用し、インスリンが糖新生酵素遺伝子発現に与える影響について検討した。
- 【結果】LMDによりC57BL/6Jマウスの近位尿細管ではinsulin receptor (IR)をはじめとし、IRS1及びIRS2が発現しており、Phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)、Glucose-6-phosphatase (G6Pase)といった糖新生酵素遺伝子が発現していることを確認した。また、C57BL/6Jマウスの絶食・再摂食条件下における腎皮質のインスリンシグナルと糖新生酵素遺伝子の発現パターンは逆相関性を示した。HK-2細胞ではインスリン刺激やsiRNAによるForkhead transcription factor1 (Foxo1)のノックダウンによりPEPCK mRNAの発現が有意に低下した。
- 【結論】腎臓の糖新生は肝臓と同様にインスリンにより制御されており、それはFoxo1を介していることが示唆された。

- 8 社会・経済への波及効果 糖尿病と関連深い腎臓からの糖新生の制御機構を解明することにより、本研究が将来の創薬へと繋がる可能性が期待される。

9 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所(学会等名)	発表した時期	国内・外の別
糖脂質代謝において近位尿細管のインスリン受容体基質が果たす役割の検討(ポスター発表)	佐々木元大	第58回日本腎臓学会学術総会	平成27年6月	国内

- 10 学会誌・雑誌等における論文掲載 該当無し