

研究課題	腎臓の脂肪酸取り込み機序の解明とその障害が腎疾患に及ぼす影響
キーワード	①腎臓、②脂肪酸代謝、③CD36／FATP2

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ムラカミ ユキ 村上 有希
配付時の所属先・職位等 (令和6年4月1日現在)	群馬医療福祉大学 医療技術学部 助教
現在の所属先・職位等	同上
プロフィール	2023 年 群馬大学大学院保健学研究科博士後期課程修了し、保健学博士を取得。現在は群馬医療福祉大学医療技術学部にて、臨床検査技師、臨床工学技士を目指す学生の教育に携わっている。 本学に赴任後、マウスのハンドリングのトレーニングを開始し、現在はマウスモデルを使用した腎臓の脂肪酸代謝や病態生理に関する研究を行っている。

1. 研究の概要

腎臓は、心臓と並び単位重量当たりの安静時エネルギー消費量が最大の臓器である。心筋細胞と同様に、腎尿細管上皮細胞のエネルギー基質は脂肪酸に大きく依存するが、心臓と異なり、腎臓の脂肪酸取り込み機構、病態との関連には不明な点が多い。

申請者が所属する研究室では、これまでに、腎臓の脂肪酸代謝について次の3つの重要な基礎的現象を明らかにした (bioRxiv 2022, Kawakami et al.)。1. 腎臓には、病的腎であっても、原尿中の遊離脂肪酸を完全に吸収する強力な再吸収機構が存在する (=どのような状況でも脂肪酸尿を生じない)。2. 腎尿細管上皮細胞は、血液からのみならず、原尿からも脂肪酸を取り込む。3. ネフロン近位部・遠位部は、いずれも大量の中性脂肪蓄積能を有する。

本研究では、上記成果をさらに発展させ、2つ脂肪酸取り込み候補分子 (CD36・FATP2) の遺伝子欠損マウスを用いて、近位尿細管上皮細胞における脂肪酸取り込み機構の解明に取り組んだ。

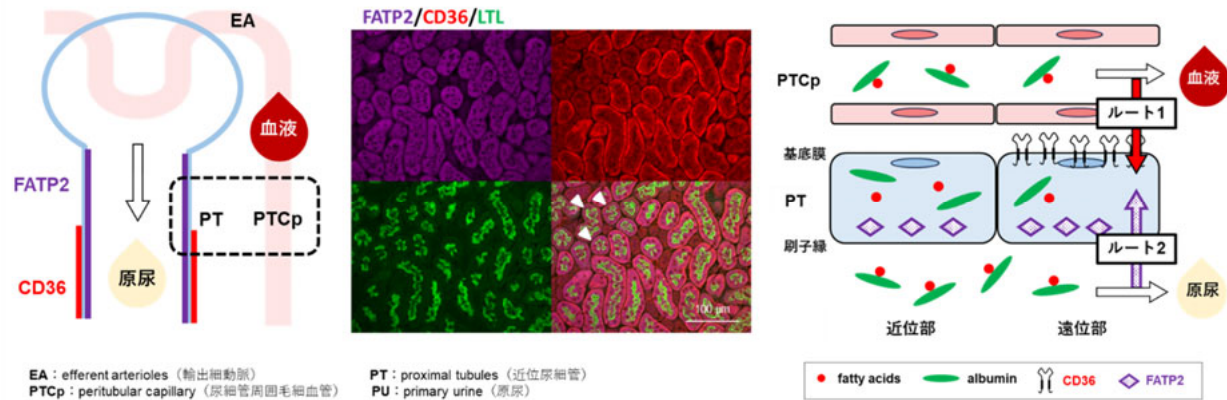


図1 腎臓における脂肪酸の取り込みに関わる候補分子 (bioRxiv 2022, Kawakami et al.)

2. 研究の動機、目的

CD36 は、心臓・骨格筋・脂肪細胞の脂肪酸取り込みを制御する膜タンパクである。CD36 ノックアウト (CD36KO) マウスでは、これら臓器の脂肪酸取り込みが低下し、代償的に心臓・赤筋でグルコース取り込みが著明に増加する。腎臓の近位尿細管上皮細胞の基底膜にも CD36 が豊富に発現するが、脂肪酸トレーサー (^{125}I -BMIPP) の取り込みは、予想に反して対照群より CD36KO マウスでむしろ増加した (図 2)。

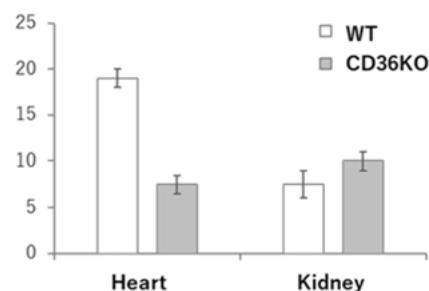


図 2 心臓と腎臓における ^{125}I -BMIPP 取り込み

これらの結果から、「**腎臓には、他の臓器と異なる独自の脂肪酸取り込み機構がある → 原尿から脂肪酸が再吸収され、血液からの脂肪酸取り込み低下を代償する**」と考えた。原尿からの脂肪酸取り込みを担う分子候補として FATP2 が浮上した (JASN 2018, Khan)。FATP2 (fatty acid transport protein 2) は acyl-CoA 合成酵素活性を持ち、近位尿細管細胞の細胞質に発現する (図 1)。本研究では、FATP2 欠損マウスを作成し、さらに、交配により CD36/FATP2 二重欠損マウスを作成した。これらのマウスを用いて、近位尿細管上皮細胞において、CD36/FATP2 が脂肪酸取り込みと中性脂肪蓄積にいかなる影響を及ぼすか検証した。

3. 研究の結果と考察

本研究に使用した 4 種類のマウス

- 1) wild-type mouse (WT)
- 2) CD36^{-/-} mouse (CD36KO)
- 3) FATP2^{f1/f1} × Ndr1 Cre-ERT2/+ mouse (FATP2KO)
- 4) CD36^{-/-} × FATP2^{f1/f1} × Ndr1Cre-ERT2/+ mouse (DKO)

	WT	CD36KO	FATP2KO	DKO
CD36 *Whole	+	-	+	-
FATP2 *PT-specific	+	+	-	-

表 1 使用したマウス (4 種類)

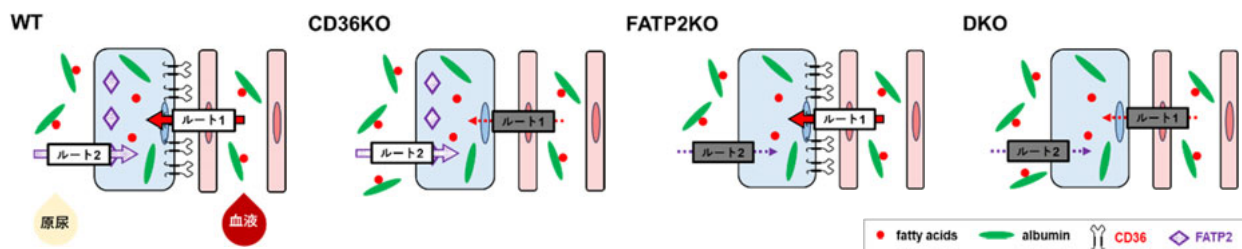


図 3 使用したマウスで想定される脂肪酸取り込みルート (模式図)

当研究室では、血漿中の脂肪酸レベルが上昇すると腎臓の近位尿細管に大量の中性脂肪が蓄積することを示してきた (bioRxiv 2022, Kawakami et al.). 本研究では、上記マウスに、血漿中の脂肪酸レベルが上昇する 2 つの処置 (①16 時間絶食、② β 3 アドレナリン受容体作動薬 CL316, 243 の腹腔内投与 (CL ip) 4 時間後) を施し、血漿中の遊離脂肪酸 (Non-esterified Fatty Acid ; NEFA) 濃度と腎臓のトリグリセリド (Triacylglyceride ; TG) 含有量を測定した。

■CD36KO における脂肪酸代謝 (図 4 緑部分)

16 時間の絶食では、WT に比べ CD36KO の血漿中 NEFA が著しく増加した一方で、腎臓の TG 含有量については差がなかった。一方、CL ip では、WT と CD36KO で血漿中 NEFA 濃度の上昇に差はほとんど認められなかったが、腎臓の TG 含有量の増加は、CD36KO で減少していた。このことから、CD36 を介した基底膜側からの脂肪酸取り込みの減少が、刷子縁 (原尿) 側からの脂肪酸取り込みによって代償されることが示唆された。

■FATP2KO における脂肪酸代謝 (図 4 黄部分)

16 時間の絶食および CL ip による血漿中 NEFA 濃度の上昇は、WT と FATP2KO で同程度であった。また、16 時間絶食では、WT に比べ FATP2KO の腎臓の TG 含有量が減少したが、CL ip では減少しなかった。これらの結果から、FATP2 は絶食中にのみ機能することが推察された。

■DKOにおける脂肪酸代謝（図4 ピンク部分）

DKOにおいては、CD36とFATP2の単独欠損の相加的な効果が観察された。

以上の結果から、CD36とFATP2は、それぞれ部位特異的かつ絶食依存的に、FA取り込みとTG蓄積に関与すると考えられた。さらに、FATP2KOでは尿中NEFAが検出されないことから、FATP2非依存的な脂肪酸の再吸収メカニズムの存在が示唆された。

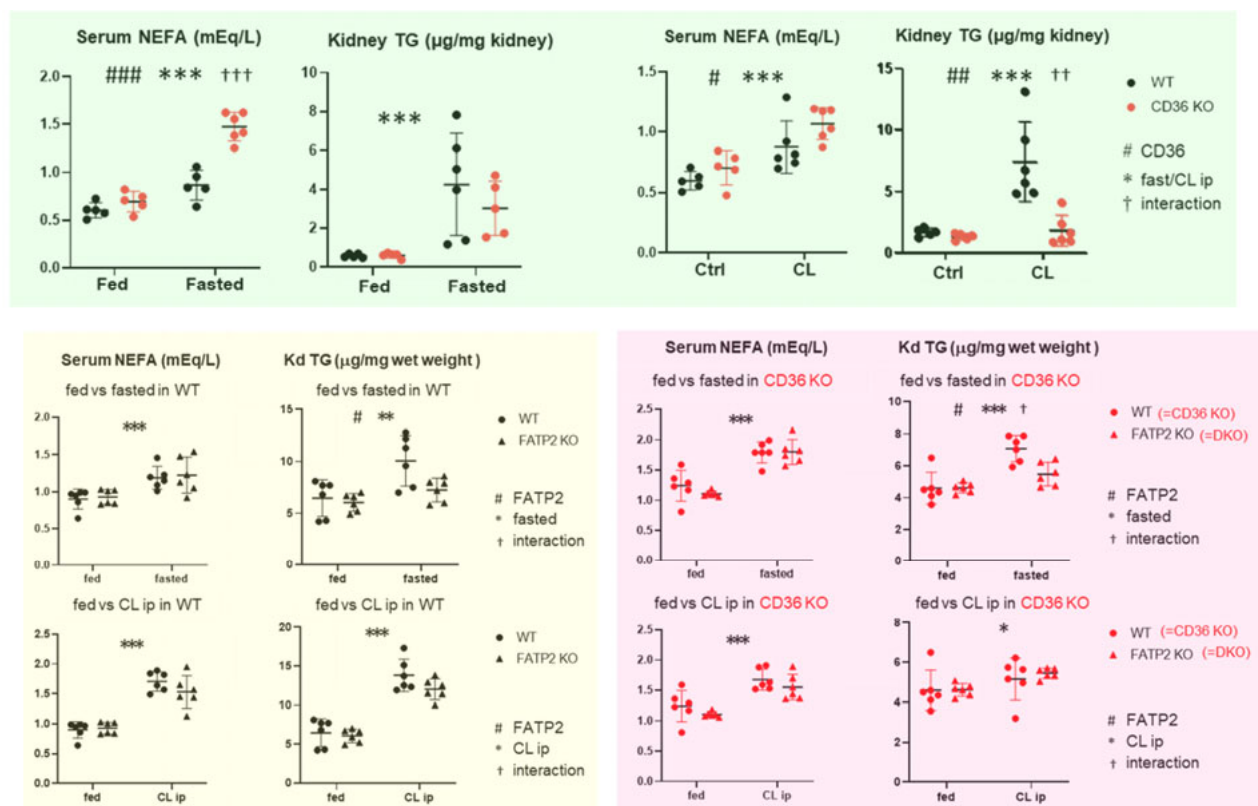


図4 4種類モデルマウスにおける血中脂肪酸濃度と腎臓TG含有量

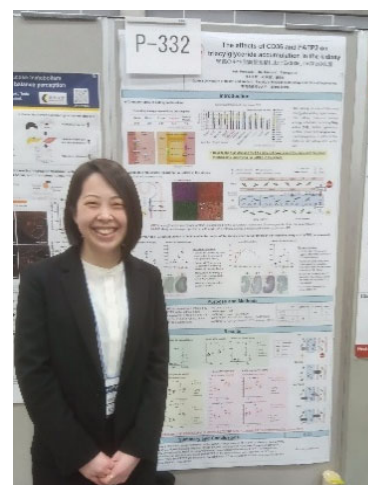
4. 研究者としてのこれからの展望

現在の大学に赴任してから新たな研究分野に取り組み始め、これまでの研究分野とは違った知識や技術を得ることができ、新鮮な毎日を送っています。今後は、研究の内容をさらに発展させ、社会に貢献できる成果をしっかりと発信していきたいと思います。そして、私自身が学生時代にいただいたように、研究の楽しさを学生たちへ伝え、研究活動を通して成長できる環境づくりに貢献していきたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は女性研究者奨励金に採択いただきまして、誠にありがとうございました。赴任直後は、教育と研究のバランスをとることが非常に難しく、研究時間の確保や研究費の獲得もままならない状況でした。そのような中での今回の採択は、モチベーションの向上にも繋がり、研究に対する意欲を高めてくれるものとなりました。今回の研究については、第102回日本生理学会でも発表させていただきました。国内外の方々とディスカッションをする中で、新たな気づきを得ることができ、大変有意義な時間となりました。（右写真）

今回の研究を進めていく中で、大学関係者の皆様、学部の先生方、研究費担当の事務スタッフの方々など、日々多くの人たちに支えられて研究を行っていることを改めて感じ、このような環境に感謝する良い



機会となりました。今後は、女性としてのライフイベントを迎え、研究活動がペースダウンすることもあるかもしれませんが、日本中で同じように研究に励む女性研究者の方々、そして後続く学生や後輩たちを思い出し、日々精進していきたいと思います。

最後になりましたが、本研究に多大なるご支援を賜りました日本私立学校振興・共済事業団の皆様および関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。今後も、各地で研究に励む若手・女性研究者にご支援いただきますようお願い申し上げます。