



TITLE:

Sterol O-Acyltransferase Inhibition Ameliorates High-Fat Diet-Induced Renal Fibrosis and Tertiary Lymphoid Tissue Maturation after Ischemic Reperfusion Injury(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ariyasu, Yuki

CITATION:

Ariyasu, Yuki. Sterol O-Acyltransferase Inhibition Ameliorates High-Fat Diet-Induced Renal Fibrosis and Tertiary Lymphoid Tissue Maturation after Ischemic Reperfusion Injury. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24795>

RIGHT:

Articles are licensed under an open access Creative Commons CC BY 4.0 license. Title ""Sterol O-Acyltransferase Inhibition Ameliorates High-Fat Diet-Induced Renal Fibrosis and Tertiary Lymphoid Tissue Maturation after Ischemic Reperfusion Injury"", Author : Yuki Ariyasu, Yuki Sato, Yosuke Isobe, Keisuke Taniguchi, Motoko Yanagita, Makoto Arita. Journal: International Journal of Molecular Sciences. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(24), 15465; DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232415465>

| | | | |
|--|---|-----|-------|
| 京都大学 | 博士 (医学) | 氏 名 | 有安 由紀 |
| 論文題目 | Sterol O-Acyltransferase Inhibition Ameliorates High-Fat Diet-Induced Renal Fibrosis and Tertiary Lymphoid Tissue Maturation after Ischemic Reperfusion Injury (Sterol O-acyltransferase 阻害は高脂肪食による虚血再灌流障害後の腎臓三次リンパ組織拡大・成熟と線維化の促進を抑制する) | | |
| (論文内容の要旨) 【背景・目的】 慢性腎臓病は近年高齢化とメタボリックシンドロームの増加を背景に増加している。高齢者では急性腎障害後に慢性腎臓病へと移行しやすいことが指摘されており、その要因の一つとして、高齢腎では腎障害後に三次リンパ組織 (Tertiary lymphoid tissue: TLT) と呼ばれる異所性リンパ組織が誘導され、炎症が持続し修復が遅延することが報告されている。TLT の成熟度は障害の強度と相関し、臨床的にも腎予後と相関することが報告されている。一方、肥満やメタボリックシンドロームは慢性腎臓病進展のリスク因子として知られているが、TLT 形成との関連は不明である。また、近年分析技術の進歩により、質量分析計を用いて多様な脂質分子種をノンバイアスかつ包括的に捉えることが可能となっている。そこで本研究では、高脂肪食の給餌によって脂質代謝異常が TLT 形成に与える影響を解析するとともに、液体クロマトグラフィー四重極飛行時間型質量分析計 (LC-QTOF/MS) を用いた網羅的なリピドミクス解析によって、TLT 形成に寄与する脂質代謝系の解明を目指した。 【方法・結果】 脂質代謝の変化により TLT 形成が変化するかを調べるため、高齢マウスに高脂肪食を事前給餌し、虚血再灌流による腎障害を誘導し、通常食を給餌した同条件のマウスと比較した。高脂肪食投与群では通常食投与群と比較して障害後の腎臓に有意な TLT の拡大・成熟傾向をみとめた。同腎臓ではリンパ組織関連ケモカインである <i>Cxcl13</i> , <i>Ccl19</i> の増加、 <i>Tnfa</i> , <i>Ifng</i> などの炎症性サイトカインの mRNA 増加と、間質線維化の有意な増強をみとめた。 次に、TLT 形成に関わる脂質代謝変化を捉えるため、虚血再灌流障害により TLT を誘導した高齢マウスの障害腎臓と、同一条件下で TLT を形成しない若齢マウスの障害腎臓とを、LC-QTOF/MS を用いたリピドミクスによって網羅的に比較した。同定されたほとんどの脂質分子種は若年、高齢マウスともに障害前後で同様の挙動をしめしたが、階層的クラスタリング解析により TLT を誘導した高齢腎臓においてのみ顕著に増加する脂質分子クラスターが検出された。同クラスターはコレステリルエステル (CE) を多く含み、また CE 全体量も有意に高齢障害腎で増加していた。CE は cholesterol と脂肪酸が Sterol-O acyltransferase (SOAT) によってエステル化されることにより合成される。高齢障害腎では若年障害腎と比較して <i>Soat1</i> の mRNA 発現が有意に上昇しており、CE の挙動と一致していた。SOAT には SOAT1、SOAT2 の 2 種類が存在するが、高齢障害腎では <i>Soat1</i> の発現が <i>Soat2</i> と比較して mRNA 発現が 50 倍以上高く、CE 合成は主に SOAT1 で行われていると考えられた。In situ hybridization では <i>Soat1</i> は腎臓全体に広く発現しているものの、TLT 内部に高密度に存在することが確認され、TLT との関連が示唆された。 TLT に対する SOAT の機能を解析するため、高脂肪食投与マウスに対して SOAT 阻害薬を投与した結果、虚血再灌流による腎障害後に形成される TLT の成熟度、炎症性サイトカイン産生と線維化が有意に抑制された。 【結論】 以上の結果から、脂質代謝異常、特に SOAT による CE 産生系の亢進が TLT の形成・成熟を伴う慢性腎臓病の進展に寄与する可能性が示唆された。本研究はメタボリックシンドロームおよび高齢者慢性腎臓病への新たな治療につながる可能性がある。 | | | |

(論文審査の結果の要旨)

慢性腎臓病は近年高齢化とメタボリックシンドロームの増加を背景に増加している。高齢者では急性腎障害後に慢性腎臓病へと移行しやすいことが指摘されており、その要因の一つとして、高齢腎では腎障害後に三次リンパ組織 (Tertiary lymphoid tissue: TLT) と呼ばれる異所性リンパ組織が誘導され、炎症が持続し修復が遅延することが報告されている。TLT の成熟度は障害の強度と相関し、臨床的にも腎予後と相関することが報告されている。一方、肥満やメタボリックシンドロームは慢性腎臓病進展のリスク因子として知られているが、TLT 形成との関連は不明である。また、近年分析技術の進歩により、質量分析計を用いて多様な脂質分子種をノンバイアスかつ包括的に捉えることが可能となっている。そこで本研究では、高脂肪食の給餌によって脂質代謝異常が TLT 形成に与える影響を解析するとともに、液体クロマトグラフィー四重極飛行時間型質量分析計 (LC-QTOF/MS) を用いた網羅的なリピドミクス解析によって、TLT 形成に寄与する脂質代謝系の解明を目指した。高齢化とメタボリックシンドロームの増加を背景に慢性腎臓病が増加している。加齢に伴い腎障害後に三次リンパ組織 (Tertiary lymphoid tissue: TLT) が腎臓に誘導され、炎症が持続し修復が遅延することが報告されている。一方で、メタボリックシンドロームと TLT 形成との関係は不明であった。本研究では高脂肪食の給餌により TLT 形成と脂質代謝異常の関連について解析を行うとともに、リピドミクス解析によって TLT 形成に寄与する脂質代謝系の解明を目指した。

本研究では、高脂肪食を事前給餌し虚血再灌流による腎障害を誘導した高齢マウスで、通常食を給餌したマウスと比較し有意な TLT の拡大・成熟傾向をみとめ、炎症性サイトカインの増加と線維化が増強することを示した。また、TLT を誘導した高齢マウスの障害腎臓と、TLT を形成しない若齢マウスの障害腎臓とを、ノンターゲットリピドミクスによって比較することにより、TLT を誘導した腎臓において顕著なコレステリルエステル (CE) の増加がみとめられることを示した。TLT を形成する高齢障害腎では、CE 合成酵素である Sterol O-acyltransferase (SOAT) 1 の mRNA 発現が有意に上昇し、その発現が TLT 内部に集積することを示した。また、SOAT 阻害により高脂肪食投与マウスの TLT の成熟度、炎症性サイトカイン産生と線維化が抑制されることを示した。

以上の結果から、脂質代謝異常、特に SOAT による CE 産生系の亢進が TLT の形成・成熟を伴う慢性腎臓病の進展に寄与する可能性を示した。

以上の研究は、老化やメタボリックシンドロームに伴う慢性腎臓病の進展において、コレステロール代謝異常の寄与およびその介入による疾患制御の可能性について示しており、病態解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 3 月 29 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降