

## PRESS RELEASE

文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育医療記者会、  
名古屋市政記者クラブ、長崎大学記者クラブと同時発表

令和元年 8 月 7 日  
名古屋市立大学事務局企画広報課広報係  
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1  
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0551  
MAIL: [ncu\\_public@sec.nagoya-cu.ac.jp](mailto:ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp)  
HP URL : <http://www.nagoya-cu.ac.jp/>

# オートファジーの低下が尿路結石形成を促進することを発見 (—オートファジー亢進により尿路結石形成が抑制されることを証明—)

研究成果は、国際科学誌「Autophagy (オートファジー)」に  
2019 年 6 月 29 日掲載

尿路結石は、腎臓内で形成され、それが下降することで尿管（尿の通り道）が詰まり、激痛を起こす疾患です。放置をすると腎不全や尿路感染を引き起こし命にも関わる疾患です。尿路結石は、戦後、食生活の欧米化とともに増加し、わが国では約 10%の人が罹患する国民病です。またその再発率は 5 年で 50-60%と高く、新たな予防薬や再発リスク法の開発が重要な課題となっています。これまでの尿路結石のリスク評価は、尿中のカルシウムなどを測定する生化学検査が中心であったが、必ずしも有効とはいえませんでした。

尿路結石が自然排石しない場合には、衝撃波や内視鏡で破砕をする手術が行われています。しかし、再発に対しては効果がありません。形成機序の解明から細胞レベルの酸化ストレスが、結石の形成を促進することが報告されています。

名古屋市立大学の安井孝周教授・海野怜研究員（腎・泌尿器科学分野）、長崎大学 川端剛助教（幹細胞生物学研究分野）らの研究チームは、腎臓内の尿細管細胞において、有害因子を選択的に隔離・排除する生態防御機構であるオートファジーが、細胞傷害によりその機能が低下し、尿路結石が形成されるという仮説のもと、研究をすすめてきました。このたび、基礎研究において①オートファジーの低下が細胞傷害を悪化させ結石形成を促進すること、②そのオートファジーの低下は mTOR というシグナルの活性化によること、③ mTOR シグナルを阻害する薬剤の投与で、オートファジーが亢進し、細胞傷害の抑制により結石形成が抑制されることを世界で初めて発見し、Autophagy 誌に報告しました。

尿路結石の形成過程において、mTOR シグナルの上昇によりオートファジーが低下することを証明した研究成果は、オートファジーの活性化による尿路結石の予防に繋がるだけでなく、mTOR が新たな診断マーカーとなりうる可能性を示す重要なものです。

なお、これらのオートファジーのマーカー値と尿路結石のリスクなどの検証は、今後行う予定です。

## ポイント

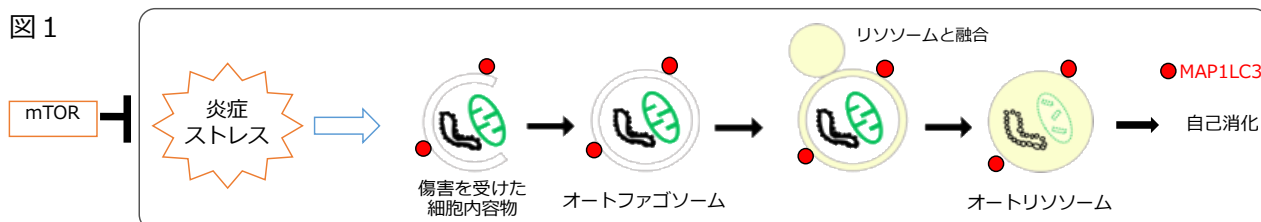
- 尿路結石は増加しており、新たな予防法・リスク診断法の開発が望まれています。
- マウスや培養細胞を用いた実験によって、腎臓の尿細管細胞の傷害により尿路結石形成が促進することを、名古屋市立大学腎・泌尿器科学分野では過去に報告しています。
- 本研究では、培養細胞、マウス、尿路結石患者において、オートファジーの低下が細胞傷害を亢進し、尿路結石形成を促進することを証明しました。
- オートファジーの低下の原因として、オートファジーを抑制する mTOR シグナルが活性化していることが分かりました。
- mTOR シグナルを抑制する薬剤の投与により、オートファジーの機能が亢進し、結石形成が抑制される可能性が、世界で初めて示されました。
- この成果は、mTOR 阻害薬によるオートファジーの活性化が尿路結石の予防に繋がることを示す重要な発見となります。また、血中や尿中の mTOR が新たな診断マーカーとなる可能性を示しています。

## 【研究成果の概要】

名古屋市立大学大学院医学研究科の安井孝周教授・海野怜研究員（腎・泌尿器科学分野）、長崎大学原爆後障害医療研究所の川端剛助教（幹細胞生物学研究分野）らの研究チームは、培養細胞、マウス、尿路結石患者の検体を用いた解析で、オートファジーの低下が細胞傷害を悪化させ結石形成を促進すること、オートファジー低下は mTOR シグナルの活性化によること、mTOR 阻害薬の投与によりオートファジーが促進し、結石形成が抑制されることを新たに見出しました。

## 背景

尿路結石形成は、腎臓の尿細管という細胞の傷害による促進すると言われています。私たちは細胞傷害を抑制する作用をもつオートファジー(図 1)に着目して、尿路結石とオートファジーの関係、さらにオートファジーを亢進させることによる尿路結石の予防効果を調べました。



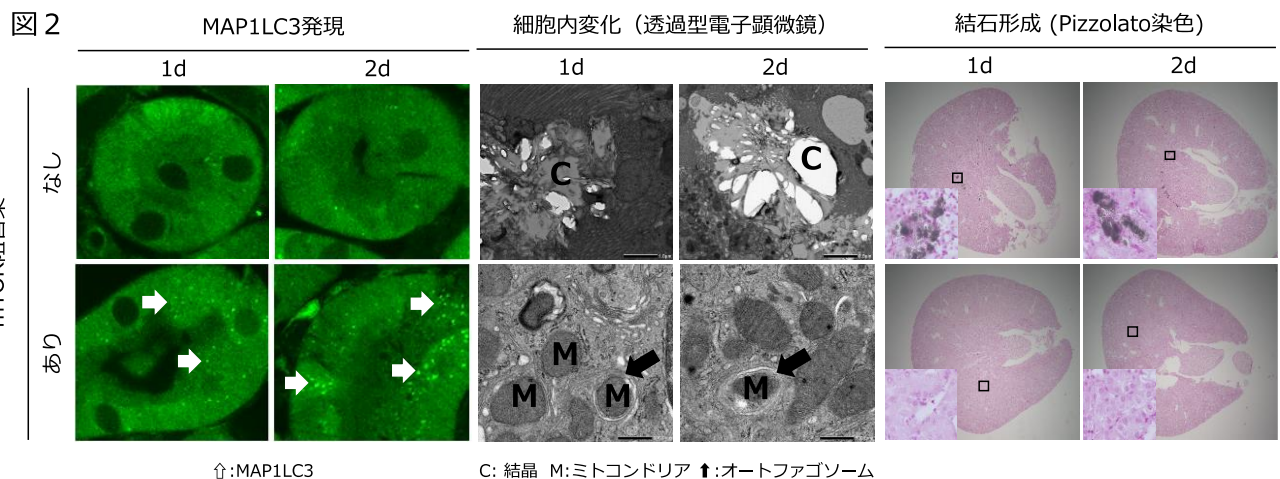
**オートファジー：細胞が傷害を受けると細胞内有害因子を自己消化し、恒常性を保ち、傷害を抑制する**

## 方法

はじめに、シュウ酸 Ca 結晶を添加した尿細管培養細胞、シュウ酸 Ca 結石を形成させたマウス、シュウ酸 Ca 結石患者において、オートファジーの活性を調べました。次に、オートファジーを抑制する mTOR シグナルの変化を調べました。最後に mTOR シグナルを阻害する薬剤を培養細胞、マウスに投与して結石形成に対する抑制効果を調べました。

## 結果

培養細胞、マウス、尿路結石患者ではオートファジーの低下により結石形成が促進していることがわかりました。その要因として、オートファジーを抑制する mTOR シグナルがシュウ酸 Ca 結晶により活性化していることがわかりました。そこで、mTOR シグナルを阻害する薬剤を投与したところ、オートファジーの亢進を意味する MAP1LC3 タンパクの発現上昇が観察され、細胞内に生じた傷害を受けたミトコンドリアなどの有害因子がオートファゴソームにより隔離・除去されることで、細胞傷害が抑制され、結石形成が抑制されることがわかりました。(図 2)。

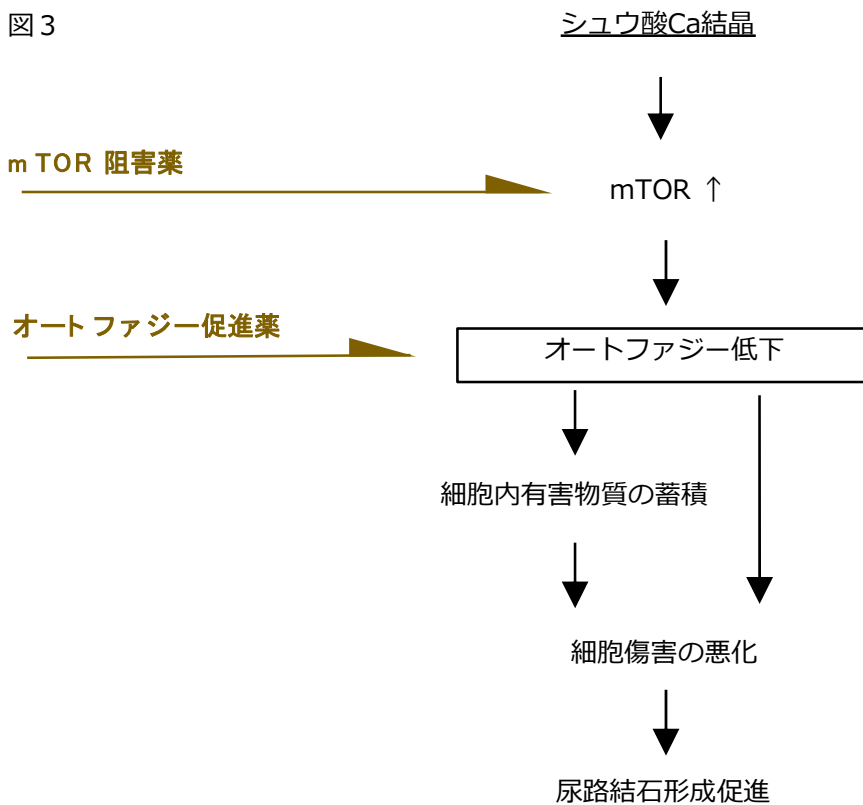


### mTOR 阻害薬の投与により細胞内のオートファジーが亢進し腎結石形成が有意に抑制

## 結論

シュウ酸 Ca 結晶による mTOR シグナルの上昇が、オートファジーを低下させ、細胞傷害を悪化させ、結石形成を促進させることがわかりました。mTOR 阻害薬などのオートファジーを亢進させる薬剤により、結石形成が抑制される可能性がわかりました。(図 3)。

図 3



**本論文から推定されるオートファジーと尿路結石形成との関係**

**【用語解説】**

1) オートファジー (autophagy) : 細胞が飢餓状態や、傷害などのストレス状況下にさらされると、細胞内でオートファゴソームという 2 重膜構造の袋が細胞内に多数作られ、様々な有害因子を選択的に包み込む。続くリソソームとの融合により内容物が分解・排除される。この生体防御機構であるオートファジーの基本的な仕組みを解明した東京工業大学の 大隅良典 名誉教授は 2016 年のノーベル生理学・医学賞を受賞。

**【研究助成】**

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金(JSPS 科研費 JP 15H05601, 16K14595, 16K20153, 18K09173)、武田科学財団、愛知腎臓財団、東海産業技術振興財団による助成を受けて行われました。

## 【掲載された論文の詳細】

### 【論文タイトル】

Deregulated MTOR (mechanistic target of rapamycin kinase) is responsible for autophagy defects exacerbating kidney stone development.

「mTOR 異常によるオートファジーの低下が腎結石形成を促進する」

### 【著 者】

海野怜<sup>1</sup>、川端剛<sup>2\*</sup> (\*Corresponding author)、田口和己<sup>1</sup>、杉野輝明<sup>1</sup>、濱本周造<sup>1</sup>、  
安藤亮介<sup>1</sup>、岡田淳志<sup>1</sup>、郡健二郎<sup>1</sup>、吉森保<sup>3</sup>、安井孝周<sup>1\*</sup>

1. 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野
2. 長崎大学原爆後障害医療研究所 幹細胞生物学研究分野
3. 大阪大学大学院医学系研究科 生化学・分子生物学講座 遺伝学教室

### 【掲載学術誌】

「Autophagy (オートファジー)」

### 【お問い合わせ先】

《研究全般に関するお問い合わせ先》

安井 孝周 (やすい たかひろ)

名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

腎・泌尿器科学分野

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

Tel : 052-853-8266 Fax : 052-852-3179

E-mail : yasui@med.nagoya-cu.ac.jp