

Spermidine from arginine metabolism activates Nrf2 and inhibits kidney fibrosis

相原, 成志

<https://hdl.handle.net/2324/7182326>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Author(s) 2023



氏 名： 相原 成志

論文名： Spermidine from arginine metabolism activates Nrf2 and inhibits kidney fibrosis

(アルギニン代謝物であるスペルミジンは、Nrf2を活性化し腎線維化を抑制する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

慢性腎臓病では腎臓の代謝が大きく変化している。我々は今回、一側尿管結紮 (UUO) によるマウス腎線維化モデルを用いてメタボローム解析による腎臓の代謝変化の解析を行ったので報告する。線維化した腎臓の代謝変化を解析すると、アルギニン代謝が最も大きく変化し、アルギニンの代謝物のうち、スペルミジンが最も増加していた。ヒトの糸球体腎炎症例の腎生検サンプルを用いた免疫染色による検討でも、スペルミジンが尿細管細胞を中心に存在し、その量は線維化の重症度と相関していた。培養ヒト近位尿細管細胞を用いてスペルミジンの機能を評価すると、スペルミジンはNrf2を誘導し、トランスフォーミング増殖因子- β 1やコラーゲン1のmRNAで示される線維化シグナルや、ミトコンドリア膜電位の低下に代表される酸化ストレスを抑制することが明らかになった。*Arg2*ノックアウトマウスのUUO腎では、野生型マウスと比較してスペルミジンの量が少なく、線維化が有意に増悪するとともに、Nrf2の活性化が抑制されていた。さらにスペルミジンの投与により*Arg2*ノックアウトマウスの線維化の著しい進行が抑制された。以上の結果より、腎臓が線維化する時にはスペルミジンが増加し、その線維化を抑制しており、スペルミジンをさらに増加させることは腎線維化抑制の治療につながる可能性があることが示唆された。