

【目的】血管石灰化は、慢性腎不全の主要な合併症であり、慢性腎不全患者における心血管イベント関連死の危険因子である。高リン酸血症では、無機リン酸が石灰化基質の材料となるだけでなく、血管平滑筋細胞の形質転換を引き起こし、石灰化を誘導することが知られている。近年、高リン酸血症は血管平滑筋細胞におけるオートファジー-ライソゾーム経路の機能不全を誘導することが示唆されたが、不全に至る機序は不明である。本研究では、ライソゾーム合成促進因子として注目されている転写因子 **TFEB** の機能不全が、血管石灰化の一因であるという仮説の基、**TFEB** の関与を明らかにし、潜在的な血管石灰化の治療戦略を見出すことを目的とし実験を行った。

【方法】ラットおよびヒトの大動脈平滑筋細胞、マウス大動脈器官培養系、ラット慢性腎不全モデルのそれぞれにおいて、高リン酸血症が血管平滑筋細胞における **TFEB** 発現に与える影響を検討した。ラットの慢性腎不全モデルはアデニン含有食の自由摂食により作製した。血管石灰化は、組織中のカルシウム沈着量の測定および、組織切片の Alizarin Red Stain (ARS) によって評価した。ユビキチン化 **TFEB** の定量は、Proximity Ligation Assay (PLA) によって行った。

【結果】高リン酸負荷下で、ラット、ヒトの大動脈平滑筋細胞およびマウス大動脈器官培養系において **TFEB** のタンパク質量はリン酸濃度依存性に低下した。一方、*Tfeb* の遺伝子発現はむしろ増加していた。ラット大動脈平滑筋細胞では、**TFEB** のノックダウンによってリン酸依存性の石灰化が増悪した。ラット慢性腎不全モデルでは、5 週にかけて石灰化が亢進し、アデニン食中断後の 7 週では石灰化が退縮していた。大動脈における **TFEB** のタンパク質量は、石灰化の形成期において減少し、石灰化の退縮期において増加する傾向にあった。慢性腎不全ラットの大動脈組織では、タンパク質全体のユビキチン化が亢進すると共に、**TFEB** のユビキチン化が亢進していた。

本研究で得られた結果の概要

