

Title	Time-dependent dysregulation of autophagy : implications in aging and mitochondrial homeostasis in the kidney proximal tubule
Author(s)	山本, 毅士
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55812
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	山本 毅士
論文題名 Title	Time-dependent dysregulation of autophagy: implications in aging and mitochondrial homeostasis in the kidney proximal tubule (加齢によるオートファジー活性の変化がミトコンドリア機能低下を介して腎老化を引き起こす)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>オートファジーは細胞内蛋白質やオルガネラの分解機構であり、細胞質成分の品質管理を通じて細胞内の恒常性維持を担っている。そのため、「オートファジー活性の経年的な減弱により、細胞内老廃物の蓄積が起これ老化につながる」という仮説が成り立つ。しかし in vivo でオートファジー活性を評価する方法が確立しておらず、また長期飼育の必要性から報告がほとんどないため、結論は得られていない。本研究では新たに確立した遺伝子改変マウスを用いた検討により腎尿細管オートファジーが、①加齢により減弱するか、②腎老化に対抗するかを検証した。</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>①Atg5floxマウス (Atg5はオートファジーに必須の分子) と薬剤誘導性近位尿細管特異的Cre発現マウスとの交配により薬剤誘導性近位尿細管特異的オートファジー不全マウスを作製し若年・老年マウスを用いた。2週間オートファジー不全状態にしたところ、老年マウス腎尿細管ではオートファジーの選択的基質であるp62陽性凝集塊蓄積が著増し、老年マウスの尿細管においてオートファジーが多く基質を処理していることが判明した。次にオートファゴソーム可視化マウス (GFP-LC3 マウス) を用い、自由摂取下あるいは24時間絶食、クロロキン投与有あるいは無の条件下でオートファゴソームの数を評価した。老年マウス腎尿細管では自由摂取下でもオートファジー亢進が見られる一方、若年マウスで見られる絶食に対するオートファジー亢進は見られなかった。②Atg5floxマウスと近位尿細管特異的Cre発現マウスとの交配により近位尿細管特異的オートファジー不全マウスを作製し2年令まで検討した。老年オートファジー不全マウスでは腎機能低下、腎萎縮を認め、さらにミトコンドリアDNAコピー数減少・ミトコンドリアDNA損傷、ミトコンドリア機能低下、ゲノム不安定性、アポトーシス増加、タンパク凝集塊蓄積、酸化ストレス亢進といった老化様所見が認められた。</p>	
<p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>以上より、オートファジーは加齢ストレスに抗すべく持続的に活性化され、経年的にオートファジー依存性が増すこと、しかし新たなストレスに対し適切な応答ができず、相対的オートファジー低下状態となり老化につながること (すなわち代謝ストレスに対するオートファジー亢進の硬直性) が明らかになった。オートファジーを低下させない医学的戦略が老化・慢性腎臓病の防止に貢献する可能性が示された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山本 毅士	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 樂木 宏 実
	副 査 大阪大学教授 野々村 祝夫
副 査 大阪大学教授 吉森 保	
論文審査の結果の要旨	
<p>オートファジーは細胞内蛋白質やオルガネラの分解機構であり、細胞質成分の品質管理を通じて細胞内恒常性維持を担う。そのため、「オートファジー活性の経年的な減弱により、細胞内老廃物の蓄積が起こり老化につながる」という仮説が成り立つ。しかしin vivoでオートファジー活性を評価する方法が確立しておらず、結論は得られていない。申請者は複数の遺伝子改変マウスを用いて、in vivoにおけるオートファジーフラックス評価方法を新たに確立し、腎臓老化とオートファジーの関わりを詳細に検討した。本研究では、従来老化に伴いその活性が低下すると考えられていたオートファジーが、加齢ストレスに抗すべく持続的に活性化され、経年的にオートファジー依存性が増すこと、しかし新たなストレスに対し適切な応答ができず、相対的オートファジー低下状態となり、腎臓老化につながることを証明した。オートファジーを低下させない医学的戦略が慢性腎臓病の防止に貢献する可能性を示した新規性の高い研究であり、学位に値すると考える。</p>	