Title: Autophagy Protects the Proximal Tubule from Degeneration and Acute Ischemic Injury

Author(s): 木村, 友則

Citation

Issue Date

Text Version: none

URL: http://hdl.handle.net/11094/58996

DOI

rights

Note

Osaka University Knowledge Archive : OUKA
https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/

Osaka University
方法ならびに成績

KAP (kidney androgen-regulated protein) と CREマウスと Atg5 (オートファジーに必須の分子) と flox マウスを交配すること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成し、加齢による変化を観察した。急性腎障害におけるオートファジーの亢進と機序の解析に関して、オートファジーのマーカーである LC3 と GFP の他に、LC3 や GFP や Lc3 や Gfp の特異的なオートファジー不全マウスにおける血中・腎障害を考察することにより検討した。

近位尿細管特異的オートファジー不全マウスでは血中 GFAP が増大し、近位尿細管細胞の増大および形態不整が観察された。また、6 カ月齢でアミノ酸尿を呈するようになった。さらに、ユビキチンやオートファジー関連蛋白である p62 豪性の細胞内封入体の増加、異型ミトコンドリアの蓄積が確認された。

I/R 傷害によって近位尿細管細胞のオートファジーが亢進することが、LC3 や GFP マウスでの検討により明らかになった。近位尿細管特異的オートファジー不全マウスでは基質増大に比较して I/R 傷害後の腎機能を喪失した。さらに、近位尿細管特異的オートファジー不全マウスでは I/R 傷害に反応して、細胞質にユビキチンおよび p62 豪性の封入体が蓄積した。

総括

オートファジーは加齢ストレスに対する歴史管の恒常性維持をしていたこと、I/R 傷害により近位尿細管において亢進して腎障害を防ぐことがわかった。オートファジーの尿細管における関与についてこれまではほとんど知られていなかったことから、今後のオートファジーについての新たな理解により、腎疾患に対する新規の治療指針になろう可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究は、オートファジーが腎臓の近位尿細管において、細胞保護的に働くことを初めて証明した内容である。

オートファジーは主に細胞内分解システムであり、近年、オートファジーが各種細胞に抗亢進していることが明らかにされてきた。研究で作成した近位尿細管特異的オートファジー不全マウスの表現型解析により、I/R 傷害に伴い、近位尿細管細胞の増大、腎機能障害の増加、細胞内封入体蓄積を示すことが、I/R 傷害時の腎機能障害を近位尿細管特異的オートファジー不全マウスでは酵素活性マウスに比較して著しく増大すること、が判明した。

これによりオートファジーは加齢ストレス及び血圧過剰障害において近位尿細管において細胞保護的に働くことがわかった。今後のオートファジーについての新たな理解により、腎疾患に対する新規の治療戦略が期待される可能性がある。

本研究内容の新規性及び重要性は高く、今後さらに検証するものと考える。