Osaka University Knowledge Archive

Title	Autophagy Protects the Proximal Tubule from Degeneration and Acute Ischemic Injury
Author(s)	木村, 友則
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58996
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【51】

氏　　名	木　村　友　則（き　むら　とも　のり）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５０９７　号
学位授与年月日	平成24年３月22日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Autophagy Protects the Proximal Tubule from Degeneration and Acute Ischemic Injury （オートファジーは尿細管の変性と急性虚血障害に対して防御的に働く）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　楽木　宏実 （副査） 教　授　吉森　　保　　教　授　野々村祝夫

論　文　内　容　の　要　旨

オートファジーはユビキチン-プロテアソーム系と並ぶ主要な細胞内分解システムであり、細胞の生存のためのエネルギーの供給や、細胞内の蛋白やオルガネラなどの品質管理に貢献している。また、細胞が負荷を受けると傷害性物質を積極的に排除するためオートファジーが亢進する。近年、組織特異的オートファジー欠損マウスの解析によりオートファジーが各種病態に対抗していることが判明してきたが、腎臓での役割はよく分かっていない。腎臓の近位尿細管はエネルギー消費量が多く、細胞内オルガネラが多く、虚血傷害の主要な障害部位となっているなど、オートファジーに関連する性質を多く持っている。そこで近位尿細管におけるオートファジーの役割について検証した。

方法ならびに成績　〕

KAP(kidney androgen-regulated protein)-CreマウスとAtg5(オートファジーに必須の分子)-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能的検討に関して、オートファジーのマーカーであるLC3にGFPのついた、LC3-GFPトランスジェニックマウスと、近位尿細管特異的オートファジー不全マウスに虚血・再灌流(I/R)傷害を与えることで検討した。

近位尿細管特異的オートファジー不全マウスでは加齢に伴い、近位尿細管細胞の腫大および配列不整が観察された。また、6ヶ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陽性の細胞内封入体の増加、異型ミトコンドリアの集積が確認された。

I/R傷害によって近位尿細管細胞でオートファジーが亢進することが、LC3-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野生型マウスに比較してI/R傷害後の腎障害が増悪した。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陽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抗して尿細管の恒常性維持をしていること、I/R負荷により近位尿細管において亢進して細胞保護的に働くこと、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更なる理解により、腎疾患に対する新規の治療戦略につながる可能性がある。

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えた内容である。

オートファジーは主要な細胞内分解システムであり、近年、オートファジーが各種病態に対抗していることが判明してきていた。本研究で作成した、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) 加齢に伴い、近位尿細管細胞の腫大、変性と尿細管機能障害、細胞内封入体蓄積を示すこと(ii)虚血再灌流障害により近位尿細管特異的オートファジー不全マウスでは野生型マウスに比較して腎障害が増悪すること、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虚血再灌流障害に対抗し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更なる理解により、腎疾患に対する新規の治療戦略につながる可能性がある。

本研究内容の新規性と重要性は高く、学位に値するものと考える。