

Title	Proximal Tubule Autophagy Differs in Type 1 and 2 Diabetes
Author(s)	酒井, 晋介
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/73450
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 酒井 晋介	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 猪 阪 善 隆
	副 査 大阪大学教授 吉 森 保
	副 査 大阪大学教授 下 村 河 一 郎
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本研究では1型・2型糖尿病性腎症の尿細管オートファジー活性を解析した。まず、培養腎尿細管細胞を用い、飢餓誘発性腎尿細管オートファジーがインスリン- mTOR経路によって抑制されることを明確にした。次に、オートファゴソーム可視化マウスを用い、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発1型糖尿病マウスおよび2型糖尿病 (db/db) マウスにおける尿細管オートファジー活性を検証し、db/dbマウスでは飢餓時でも抑制される一方、STZマウスでは摂食下で亢進することを明らかにした。両モデルの近位尿細管特異的オートファジー不全マウスの解析では、STZマウスでは活性化したオートファジーがミトコンドリア障害や腎線維化に対抗したが、db/dbマウスでは、オートファジーが惹起されないことで、腎傷害が増悪した。さらに、両モデルの腎虚血再灌流負荷に対するラバマイシンの効果にも相違を認めた。1型および2型糖尿病の腎尿細管オートファジー活性の相違が、糖尿病の病態進展やオートファジー治療に関与することを明確にしたことは新しい知見であり、学位に値するものと認める。</p>	

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	酒井 晋介
論文題名 Title	Proximal Tubule Autophagy Differs in Type 1 and 2 Diabetes(近位尿細管におけるオートファジー活性は1型糖尿病および2型糖尿病で異なる)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>オートファジーは細胞内蛋白やオルガネラの分解機構であり、細胞質成分の品質管理やエネルギー状態の最適化を介して細胞内の恒常性維持を担う。糖尿病など種々の腎疾患でオートファジー活性が変化し、それが病態の進展に関与すると考えられるが、腎臓においてその活性を正確に評価した報告はほとんどない。オートファジーを腎疾患の治療に応用するうえで、疾患ごとに変容するその活性を把握することが重要である。本研究では1型および2型糖尿病性腎症の尿細管オートファジー活性を解析した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>① まず、オートファゴソーム可視化マウスおよび培養腎尿細管細胞を用い、飢餓によって誘導される腎尿細管オートファジー活性を制御する因子について検討した。その結果、マウスおよび培養細胞のいずれにおいても、インスリンがmTOR経路の活性化を介して飢餓誘導性オートファジーを抑制した。さらに、高濃度ブドウ糖刺激は、培養腎尿細管細胞においてオートファジー活性を上昇させた。</p> <p>② 次に、オートファゴソーム可視化マウスを用い、ストレプトゾトシン (STZ) 投与1型糖尿病マウス、および2型糖尿病 (db/db) マウスにおける尿細管オートファジー活性を評価した。db/dbマウスの近位尿細管では、飢餓時でもmTOR経路の活性化を伴ってオートファジー活性が抑制されたが、STZ投与マウスでは摂食下においてもオートファジー活性が亢進していた。</p> <p>③ 1型および2型糖尿病マウスの尿細管オートファジー活性の相違が病態進展に与える影響を検討するため、両モデルの近位尿細管特異的オートファジー不全マウス (Atg5ノックアウトマウス) を解析した。オートファジー不全STZ投与マウスでは、ミトコンドリア障害や腎線維化が増悪したことから、STZ投与マウスでは活性化したオートファジーが腎保護的に機能していることが判明した。一方、db/dbマウスでは、オートファジー不全・可能に関わらず、非糖尿病マウスに比較して腎傷害が増悪していたことから、オートファジーが惹起されないことが腎傷害を進展させることが判明した。</p> <p>④ 上記の結果から、1型および2型糖尿病マウスでは、mTOR阻害薬に対する反応性が異なると考えた。そこでオートファジー活性が亢進し、保護的に機能するとされている腎虚血再灌流を両モデルに施し、ラパマイシン投与による影響を比較した。db/dbマウスでは、ラパマイシン投与により虚血再灌流による傷害は緩和されたが、STZ投与マウスでは傷害が増悪した。もともとオートファジー無力状態にあるdb/dbマウスでは、ラパマイシン投与によりオートファジーが惹起され、疾患に対して保護的に機能するのに対し、STZ投与マウスでは過剰に活性化されたオートファジーがリソソームストレスを介して病態を悪化させると推測された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>腎尿細管オートファジー活性の相違は、1型および2型糖尿病性腎症の病態に関与する。オートファジーを腎疾患の治療に応用する際には、この相違を考慮すべきである。</p>	