OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Starvation-induced autophagy via calcium-dependent TFEB dephosphorylation is suppressed by Shigyakusan
Author(s)	碇, 純子
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/76633
rights	© 2020 Ikari et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　碇純子　）	
論文題名	Starvation-induced autophagy via calcium-dependent TFEB dephosphorylation is suppressed by Shigyakusan （カルシウム依存性のTFEBの脱リン酸化を介した飢餓誘導性のオートファジーは四逆散により抑制される）

論文内容の要旨

Kampo, a system of traditional Japanese therapy utilizing mixtures of herbal medicine, is widely accepted in the Japanese medical system. Kampo originated from traditional Chinese medicine, and was gradually adopted into a Japanese style. Although its effects on a variety of diseases are appreciated, the underlying mechanisms remain mostly unclear. Using a quantitative tf-LC3 system, I conducted a high-throughput screen of 128 kinds of Kampo to evaluate the effects on autophagy. The results revealed a suppressive effect of Shigyakusan/TJ-35 on autophagic activity. TJ-35 specifically suppressed dephosphorylation of ULK1 and TFEB, among several TORC1 substrates, in response to nutrient deprivation. TFEB was dephosphorylated by calcineurin in a Ca^{2+} dependent manner. Cytosolic Ca^{2+} concentration was increased in response to nutrient starvation, and TJ-35 suppressed this increase. Thus, TJ-35 prevents the starvation-induced Ca^{2+} increase, thereby suppressing induction of autophagy.

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（ 碇　純子 ）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主 査	教授	野田　健司
副 査	教授	平岡　泰
副 査	教授	深川　竜郎
副 査	准教授	岡本　浩二

論文審査の結果の要旨

碇純子氏は、臨床的な薬効に基づき体系化されてきた生薬の組み合わせである漢方薬に興味を抱き、その作用機序の解明を志した。
特に細胞内の基本的な分解機構であるオートファジーに着目した。

医療用漢方薬128処方の抽出液をHela細胞培養液に処理しオートファジーの活性への影響を検討した。
その結果、四逆散がオートファジー阻害効果を示した。

飢餓環境下でmTORC1プロテインキナーゼが不活性化され、その基質が脱リン酸化されることでオートファジーが誘導されるが、四逆散はmTORC1の基質のうち、オートファジーに責任のあるUlk1およびTFEBの脱リン酸化を阻害した。

TFEBの脱リン酸化はCa^{2+}依存性プロテインホスファターゼであるカルシニューリンが行う。飢餓培地において細胞内Ca^{2+}濃度が上昇する現象を見出し、四逆散はその現象を抑制した。

以上の結果はPLoS ONEに受理された。

これらの成果は、漢方の薬効を現代生命科学の文脈で捉え直す第一歩として、その価値を認め、博士の学位に相当する。