



Title	Shedding a new light on aging phenotypes in intestinal stem cells and muscles in <i>Drosophila</i>
Author(s)	内藤, 早紀
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96339
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名 (内藤早紀)	
論文題名	Shedding a new light on aging phenotypes in intestinal stem cells and muscles in <i>Drosophila</i> (ショウジョウバエの腸幹細胞と筋肉における新たな老化表現型の解明)
論文内容の要旨	
<p>Disruption of tissue homeostasis during aging culminates in organismal demise, necessitating a comprehensive exploration of mechanisms governing tissue equilibrium and lifespan regulation across cellular, tissue, and systemic levels.</p> <p>In Chapter 1, I delved into the dynamics of stem cell behavior, elucidating alterations in chromatin structure and gene expression during aging. While mammalian tissues exhibit known traits of stem cell exhaustion with age, this phenomenon remains relatively understudied in <i>Drosophila</i>. Here through analyses of chromatin accessibility and gene expression in intestinal stem cells (ISCs) during aging, I discovered alterations in chromatin accessibility and gene expression that have a propensity to exhaust intestinal stem cells.</p> <p>Chapter 2 focused on unraveling the mechanisms orchestrating organismal lifespan. Carrying out a large-scale EMS-based genetic screening, I identified a long-lived mutant harboring a gain of function mutation of <i>Myosin heavy chain</i> (<i>Mhc</i>). Intriguingly, the <i>Mhc</i> mutant exhibits a prolonged lifespan through muscle hypercontraction despite disrupted myofibrils and locomotion impairments at a young age. Notably, aging phenotypes such as protein aggregation and mitochondrial dysfunction were suppressed in the <i>Mhc</i> mutant. I propose that the muscle hypercontraction induced by <i>Mhc</i> mutation generates hormesis effects, ultimately regulating organismal lifespan.</p> <p>This study unveils novel perspectives on the regulation of organismal lifespan, offering how tissue homeostasis disruption and genetic alterations interplay in shaping the aging process.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (内藤 早紀)
	(職)	氏名
論文審査担当者		
主査	招へい教授	Yu-Chiun Wang
副査	教授	甲斐 嶽恵
副査	教授	吉森 保

論文審査の結果の要旨

内藤早紀氏は、ショウジョウバエにおける寿命制御メカニズムの解明に取り組み、腸幹細胞と筋肉における新たな老化表現型を発見した。本論文の第一章では、加齢に伴う幹細胞の動態変化について着目した。哺乳類では加齢に伴い腸幹細胞が増殖または疲弊することが知られているが、ショウジョウバエでは腸幹細胞の増殖のみ知られており、疲弊については研究されていない。本研究では、腸幹細胞のクロマチンアクセシビリティ解析と遺伝子発現解析を行い、加齢に伴い腸幹細胞を疲弊させる潜在的なクロマチン構造変化を新たに発見した。また本論文の第二章では、大規模EMSスクリーニングによる長寿命変異体の同定について報告した。長寿命変異体は*Myosin heavy chain (Mhc)*に機能獲得変異を有し、筋肉過収縮が起きていることを示した。本研究では、*Mhc*変異体は若齢期に筋原纖維の構造と運動能力に異常があるにも関わらず、筋肉過収縮を介したある種のホルミシス効果によって寿命が延伸されることを明らかにした。

これらの成果は老化研究において新たな知見を与えるものであることから、本論文の成果は博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。