



Title	MondoA and AKI and AKI-to-CKD Transition
Author(s)	前田, 志穂美
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/98662">https://hdl.handle.net/11094/98662</a>
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。

*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  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	前田 志穂美
論文題名 Title	MondoA and AKI and AKI-to-CKD Transition (MondoAとAKIおよびAKI-to-CKD)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>高齢者や慢性腎臓病（CKD）患者では急性腎障害（AKI）の発症やその後にCKDへと進展する（AKI-to-CKD）リスクが高い。そこで高齢者での発現低下を見出している転写因子MondoAに着目し、AKIおよびAKI-to-CKDとの関連を検討した。</p> <p>〔方 法(Methods)〕</p> <p>ヒト腎生検サンプル、虚血再灌流（I/R）傷害マウス腎臓、低酸素・再灌流下の培養近位尿細管上皮細胞（PTEC）におけるMondoAの発現を調べた。近位尿細管特異的MondoAノックアウト（KO）マウスおよびMondoA欠損PTECを用いて、I/Rの急性期および回復期におけるMondoAの役割を評価した。さらにMondoAの下流因子であるRubiconおよび転写因子EB（TFEB）の関与を、それぞれMondoA・Rubicon ダブルノックアウト（DKO）マウス、およびTFEB活性化剤（トレハロース）を投与することにより検討した。</p> <p>〔成 績(Results)〕</p> <p>ヒト腎尿細管のMondoA発現を検証したところ、CKDや虚血状態で発現低下がみられた。I/Rマウス腎および培養近位尿細管上皮細胞（PTEC）でのMondoA活性は低酸素および虚血によって低下し、再酸素化・再灌流により上昇した。近位尿細管特異的MondoA KOマウスのI/R腎および低酸素状態のMondoA KO-PTECでは、MondoA下流因子であるRubiconの過剰発現、オートファジー活性の低下、ミトコンドリア機能の低下、腎傷害の増悪がみられた。これらはRubiconの欠損により改善した。一方、I/Rの回復期に上昇するMondoAを欠損させると、下流因子であるTFEBの核内移行が消失し、PGC1<math>\alpha</math>活性低下によるミトコンドリア生合成の低下、その後の腎線維化が増悪した。これらはトレハロースによるTFEBの薬理的活性化により改善した。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>高齢者・CKD患者でみられる腎尿細管MondoAの低下は、急性期においてオートファジー活性の低下によりAKI脆弱性を引き起こしやすいこと、また回復期においてはMondoAによるTFEB-PGC1<math>\alpha</math>経路の活性化はミトコンドリア生合成を促進し腎保護に働くことがわかった。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 前田 志穂美			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	須 坂 善 隆
	副 査	大阪大学教授	山 本 浩 一
	副 査	大阪大学教授	下 村 伸 一郎

論文審査の結果の要旨

急性腎障害（AKI）は高齢者や慢性腎臓病（CKD）患者で起こりやすく、またAKIの発症はCKDへの進展に関与すること（AKI-to-CKD）が報告されているが、その詳細な機序は明らかになっていない。転写因子MondoAはオートファジーを促進することや、下流因子であるRubiconやTFEBとの関連が報告されている。本研究により、虚血再灌流傷害によるAKIの初期段階において、MondoAはRubiconの発現を抑制することでオートファジーを誘導し、ミトコンドリア機能の維持に寄与していることが明らかになった。回復期には、MondoAはTFEBの核内移行を促進し、ミトコンドリアの生合成を維持することで、腎線維化を抑制する。MONDOAの発現はCKD患者の近位尿細管で有意に低下しており、AKIに対する脆弱性とCKDへの進行を促進する可能性がある。例えばRubiconの阻害やTFEBの活性化といった下流因子を標的とした介入は、MONDOAが低下した病態にある高齢者やCKD患者においても、AKIに対する脆弱性やCKDの進展を抑制することが期待される。これらを明らかにした本研究は、学位に値するものと認める。