

Autophagy gene ATG7 regulates albumin transcytosis in renal tubule epithelial cells

内田, 裕士

<https://hdl.handle.net/2324/4784500>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	内田 裕士
論文名	Autophagy gene <i>ATG7</i> regulates albumin transcytosis in renal tubule epithelial cells
論文調査委員	主査 九州大学 教授 池田 史代 副査 九州大学 教授 小川 佳宏 副査 九州大学 教授 康 東天

論文審査の結果の要旨

近位尿細管細胞における受容体を介したアルブミンの輸送は蛋白尿を制御するのに重要である。オートファジーは進化の過程で保存された分解経路であるが、細胞内輸送にも関与しており、近年、エンドサイトーシス経路での役割が明らかになりつつある。申請者らは、オートファジーが近位尿細管細胞においてアルブミンのトランスサイトーシスを制御し、アルブミンによる細胞障害を抑制できるかを近位尿細管上皮細胞株であるHK-2細胞を用いて明らかにした。アルブミンのトランスサイトーシスに利用される胎児性Fc受容体 (FcRn) はオートファゴソームと一部共局在を示した。ATG7をノックダウンしたHK-2細胞ではFcRnの細胞膜へのリサイクリングが減少し、細胞内への蓄積をきたした。ATG7ノックダウンHK-2細胞ではFcRnとRAB7陽性後期エンドソームおよびRAB11陽性リサイクリングエンドソームとの共局在が減少し、FcRnの細胞膜へのリサイクリングが減少した。ATG7もしくはATG5ノックダウンHK-2細胞、ATG5もしくはATG7ノックアウトマウス胎児線維芽細胞においてアルブミンのトランスサイトーシスは有意に低下し、細胞内のアルブミン蓄積は増加した。最終的にATG7もしくはATG5ノックダウンHK-2細胞において過剰なアルブミン刺激による尿細管障害マーカーであるKIM-1の分泌が増加した。本研究の結果より、尿細管におけるオートファジーの抑制はFcRnの輸送を障害し、アルブミンのトランスサイトーシスが低下した結果、アルブミンの細胞内蓄積により尿細管毒性を増悪させることが明らかとなった。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。