



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	妊娠高血圧腎症モデルマウスにおけるオートファジーの意義とATG9の役割の解明 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小島, 崇史
Description	配架番号 : 2146
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11664号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59078
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takashi_Kojima_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 小 島 崇 史

審査担当者	主査	教授	筒	井	裕	之
	副査	教授	水	上	尚	典
	副査	教授	岩	永	敏	彦
	副査	教授	渥	美	達	也

学 位 論 文 題 名

妊娠高血圧腎症モデルマウスにおけるオートファジーの意義と ATG9 の役割の解明
(Studies on the role of ATG9 gene and autophagy in preeclampsia model mice)

平成 27 年 2 月 2 日（月）11 時 20 分から 12 時 20 分まで、医学部臨床講義棟第 4 講堂において申請者の学位論文審査が行われた。冒頭、申請者は妊娠高血圧腎症モデルマウスを用い、*Atg9a* 欠損胎仔は母獣高血圧存在下では発育制限を受ける事、また子宮内死亡率が高い事、オートファジー不能であっても子宮内生存が可能なのは胎盤に発現している *Atg9a* と相補的作用が知られている *Atg9b* が関与している可能性がある事、しかし胎盤の胎盤オートファジーは p62 の蓄積があることから不完全な形に留まっている可能性がある事、*Atg9b* は *NOS3* のアンチセンスとしての役割がある可能性ある事等、約 30 分間にわたり発表した。

発表後、副査渥美教授からの *Atg9b* はどのような条件においても胎盤と下垂体にしか発現しないのかという質問に対し、哺乳類で知られている発現部位は下垂体と胎盤のみであり、種々の刺激下で他部位に発現し得るかどうかについては知る限り報告がないので不明であると回答した。胎盤に発現する *Atg9b* の役割解明が本研究のテーマであり、胎盤特異的に発現する意義は哺乳類が発生の過程で獲得した可能性があり、下垂体に発現している *Atg9b* の役割については現在知られていないと回答した。*Atg9a* 欠損マウスの子宮内胎児死亡率が 30%近いと示したことから、残りの 70%の発育に関して、正常群と比較すると発育は抑制されており、たとえ *Atg9b* が *Atg9a* に相補的役割を担っても *Atg9a* 欠損により胎児発育に関して負の影響を受けていると考えている、さらに子宮内胎児死亡の判定は肉眼分類に頼ったものであり、子宮内発育制限と子宮内胎児死亡の鑑別上の問題も関連している可能性がある と回答した。さらに *Atg9a* 欠損を *Atg9b* がどの程度相補しているかとの質問に対しては、オートファジー関連蛋白 LC3-II の発現パターンから完全には相補できていない可能性がある と回答した。さらに妊娠高血圧腎症は母体生命を危うくする疾患だが、母獣の予後についてはとの質問に対しては、今回は妊娠 17.5 日までに屠殺しており妊娠全経過については観察していない。もし自然分娩まで観察すれば母獣予

後不良も証明できた可能性もあると回答した。

副査岩永教授から *Atg9a* に関して母獣、胎仔、ならびに胎盤の遺伝子型の異同についての質問があった。申請者 *Atg9a*^{-/-} マウスは生後 1 日以内に死亡する事、胎仔と胎盤の *Atg9a* 遺伝子型は同一である事、*Atg9a*^{-/-} の胎盤を得るために *Atg9a*^{+/-} の雌および雄マウスを交配している事等回答した。学位論文の記載上、仮説と結論が全く同一だが、これは 100%実証できたという認識でよいかと質問があった。これに対して申請者は今回行った実験の範囲内では仮説に対してはほぼ応えることができたと考えているが、オートファジー評価法については未だ確立されたものがなく、今回採用した手法が必ずしも十分でないとの見解になってくる可能性もあると回答した。また将来的に *Atg9a* と *Atg9b* の胎盤内局在について要検討との助言があった。

主査筒井教授からはオートファジーが妊娠高血圧腎症で起こる際、刺激シグナルにはどのようなものが想定されているのかとの質問があり、申請者は妊娠高血圧腎症の病態形成は高血圧の発症前の妊娠早期から始まっており、螺旋動脈のリモデリング不全に端を発して様々な生理活性物質が関与しているとされる。高血圧はその結果として現れてくる症状と考えられるので、高血圧が起こったことがすなわちオートファジー活性化のシグナルというわけではないと考えている。一般にオートファジーは低栄養や低酸素により誘発されるとされており、具体的にどのような刺激シグナルが直接的にオートファジー活性化と関連しているかについては、今回の研究からは同定できなかったと回答した。また妊娠高血圧腎症において実際に胎盤の血流不全を観察した報告はあるかと質問に対しては、ヒト妊娠高血圧腎症において超音波検査により子宮動脈の血流障害が証明されていると回答した。さらに本研究において *Atg9b* ではなく *Atg9a* ノックアウトマウスを用いた理由について質問に対しては、研究開始時点において利用できたのは *Atg9a* ノックアウトマウスであった、しかし最近 *Atg9b* ノックアウトマウスも使用可能となってきたことから、今後 *Atg9b* ノックアウトマウスを用いての検討も考えられると回答した。

最後に副査水上教授からのオートファジー証明としての LC3-II と p62 の発現部位、ならびに今後の研究展開についての質問に対しては、共同研究者らはヒト胎盤において、これらの局在を同定しており、妊娠高血圧症候群ヒト胎盤や胎児発育制限胎盤ヒト胎盤においてはオートファジー活性が起こっていることを証明していると回答した。また妊娠高血圧症候群はヒト生命に重大な危機を招く合併症なので、それらに防御的に作用している可能性があるオートファジーに関する研究は今後、重要性が増すと回答した。

本論文は、高血圧等の胎児発育に関して負に作用する環境において胎盤オートファジーが防御的役割を担っていることを強く示唆した点において高く評価され、生命再生産機構におけるオートファジー研究分野での貢献が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程にける研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。