第52回
京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座，同 教授*
森　慶太　Keita P. Mori　✉ moryk@kuhp.kyoto-u.ac.jp
柳田　素子*　Motoko Yanagita

Class 一般医向け ★★★

オートファジーは，若齢または高齢幹細胞の代謝と機能を維持している

Autophagy maintains the metabolism and function of young and old stem cells.

Ho TT, Warr MR, Adelman ER, et al. Nature. 2017 ; 543 : 205-10.

造血幹細胞（hematopoietic stem cell：HSC）は，血球の維持に関して自己複製とすべての血球への分化の機能を担う。加齢は血球分化能を維持する一方で，HSCの自己複製能を低下させる。オートファジーは，HSCにおいて血球系の発生，HSCの運動能，耐ストレス能などにおいて重要な役割を果たすことが知られている。そこで，加齢時のHSCにおけるオートファジーの役割についての検討がなされた。

まず，poly（I：C）投与により造血幹細胞のオートファジーを欠失できる*Atg12*$^{flox/flox}$：*Mx1-Cre*（*Atg12*^{cKO}）マウスを用い，若齢マウスのHSCのオートファジーを欠失させたが，貧血やリンパ球低下症をきたさなかった。むしろ，末梢血の細胞数は増加し，特に骨髄系由来の細胞の増加がみられ，高齢マウスと似たパターンを呈することが確認された。さらに，*Atg12*^{cKO}マウスから野生型マウスにHSC移植を施行すると，コントロールマウスからの移植に比べて定着が有意に不良であることが確認された。つまり，オートファジーの消失がHSCの自己複製能を低下させることが確認された。

次に，*Atg12*^{cKO}マウスのHSCを評価すると，ミトコンドリアの数が増加し，ミトコンドリア膜電位が上昇していた。よって，HSCにおけるオートファジーは，障害ミトコンドリアを除去するマイトファジーとは逆に，活性化した健全なミトコンドリアを除去する役割を果たしていることが明らかになった。次に，若齢マウスから抽出したHSCを，*in vitro*でサイトカインにより活性化すると，mTORが活性化され，オートファジーが抑制されることが確認された。さらに，ミトコンドリア活性やNADH・ブドウ糖代謝も亢進し，酸素消費量も上昇していた。よって，代謝が抑えられた正常のHSCを活性化させると，オートファジーが抑制され，ミトコンドリアによる酸化的リン酸化が亢進することが明らかとなった。一方，*Atg12*^{cKO}マウスや高齢マウスのHSCは，刺激なしでも活性化HSCと同様のミトコンドリアの活性化が生じていた。

次に，*Atg12*^{cKO}マウスのHSCにおける代謝亢進が，HSCにどう影響を及ぼすかを検討した。*Atg12*^{cKO}のHSCは，活性化HSCと同様に活性酸素（ROS）が増加していたが，DNA障害やアポトーシスは認められず，蛋白合成や細胞周期活性が亢進していることが観察された。さらに，メチルセルロースにて培養すると，分化細胞のコロニーが増え，未分化なコロニーが減ることが観察された。この変化は，オートファジー抑制薬のバフィロマイシンA投与で促進したが，抗酸化薬であるNアセチルシステインで変化がなかった。これらより，オートファジー消失によるROSの増加は，代謝亢進・分化促進の結果であることが確認された。

次に，オートファジー消失によって変化が生じるメカニズムを解析するために，マイクロアレイ解析を施行した。*Atg12*^{cKO}マウスのHSCでは，コントロールマウスのHSCに比べ，HSC関連遺伝子群が低下し，骨髄系細胞関連の遺伝子群や加齢HSC関連の遺伝子群が増加していることが観察された。DAVID解析により，特にミトコンドリア機能に関連する遺伝子群の変化が認めら

SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.