

組織特異的オートファジー欠損マウス

Atg7 cKOマウスを用いた 様々な組織特異的オートファジー欠損マウスの作出

神経系

- 脳 (Nestin Cre tg)
- プルキンエ細胞 (Pcp2 Cre tg)
- 視床下部 (POMC Cre tg)
- ドーパミン作動性神経細胞 (TH Cre tg)
- 運動ニューロン (Vacht Cre tg)

代謝経路

- 膵β細胞 (RIP Cre tg)
- 筋肉 (MCK Cre tg)
- 脂肪細胞 (Fabp4 Cre tg)
- 骨格筋 (MLK Cre tg)



Atg7 cKO

- 肝臓 (Alb Cre tg)
- 骨髄 & 肝臓 (Mx1 Cre tg)

その他

- 腸上皮 (Villin Cre tg)
- 造血幹細胞 (Vav Cre tg)

臓器特異的Atg7欠損と疾患との関係

疾患等	遺伝子欠損組織/細胞	表現型
神経変性	プルキンエ細胞	<ul style="list-style-type: none"> • 小脳形成後にプルキンエ細胞でAtg7を欠失 • 数日以内にプルキンエ細胞軸索結末の膨大化 • 1年齢で歩行失調, 協調運動障害 • 肥大化した軸索には変形オルガネラが多数存在 ⇒ 複数の神経変性疾患で見られる軸索肥大へのオートファジー不全の関与を示唆
神経変性	神経幹細胞	神経疾患様症状の発症, 神経内封入体の増加, 歩行失調
アルツハイマー病	興奮性前脳ニューロン	Aβが蓄積 ⇒ オートファジーがAβの分泌に関与している
肝炎・肝がん	肝臓	<ul style="list-style-type: none"> • 7~9月齢で小さな腫瘍が検出され, 加齢とともに腫瘍の大きさ・数が増加 • 転移性のない良性腫瘍(アデノーマ)で留まる ⇒ オートファジーには腫瘍形成抑制効果がある • 腫瘍の悪性化にオートファジー活性が必要
Ⅱ型糖尿病	膵β細胞	<ul style="list-style-type: none"> • 膵β細胞の委縮 • インスリン産生能の低下 • 耐糖能の異常 Ⅱ型糖尿病の進行過程に類似 ⇒ Ⅱ型糖尿病の発症機序へのオートファジー不全の関与を示唆
代謝	脂肪組織	<ul style="list-style-type: none"> • スリム, 白色脂肪組織の質量がWTの20% • インスリン感受性の増加 • 高脂肪食への抵抗性
代謝	筋骨格	<ul style="list-style-type: none"> • 脂肪量の低下 • 食事で誘導される肥満・インスリン抵抗性の抑制