

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 創 第 号	氏 名	田中 裕大
学位論文題目	リソソーム病におけるオートファジーの異常およびその病態との関連に関する研究		
<p>リソソーム病は、リソソーム性加水分解酵素(リソソーム酵素)やその関連因子の遺伝的欠損に伴い、主にリソソーム内に生体内基質の過剰蓄積が起こることによって発症する代謝異常疾患である。現在 50 種類程度の疾患が知られており、いずれも中枢神経系や末梢組織あるいはその両方に重篤な臨床症状を呈する疾患である一方で、未だ多くの疾患で根本的な治療法が確立されていない。その一因として、詳細な病態メカニズムの解明が不十分であることが挙げられる。</p> <p>リソソームは細胞内外の様々な物質の異化に関わる細胞内小器官であるが、そのうち、細胞内成分の分解経路としてオートファジーが知られている。オートファジーは、オートファゴソームによって分解基質を非選択的または選択的に被覆し、リソソームへと輸送することで分解を行う生体内機構である。以前は単なる飢餓応答の一種として考えられてきたが、近年の研究から多様な生理的意義を有しており、さらにそれらが様々な疾患の発症や増悪に関与している可能性が示され、高い注目を集めている。リソソーム病についてもオートファジー系に異常が認められることが報告されており、本研究ではリソソーム病におけるオートファジー異常の原因解明およびその病態への寄与を検討することを目的に解析を行った。</p> <p>複数のリソソーム病患者細胞および Sandhoff 病モデルマウスサンプルを用いた解析において、リソソームとオートファゴソームの融合が低下している可能性が示された。一般にリソソーム-オートファゴソーム融合に関しては膜融合関連因子である SNARE タンパク質が必須とされている。この点について Sandhoff 病モデルマウスの全脳サンプルを用いて解析を行った結果、各 SNARE タンパク質の発現量に変化はないものの、免疫沈降法を利用して獲得したリソソーム画分において、リソソーム上で機能する SNARE タンパク質である VAMP8 と Syntaxin7 がコントロールと比較して有意に減少していた。すなわち、SNARE タンパク質の細胞内局在が変化し、リソソーム局在性 VAMP8 および Syntaxin7 が減少していることが示唆される。興味深いことに、この SNARE タンパク質の局在変化は Sandhoff 病モデルマウスにおける表現型の発現に先行して認められた。SNARE タンパク質はいずれも膜タンパク質であり、小胞輸送に伴い複数のコンパートメント間を往来していることが知られている。リソソームに至る主な小胞輸送経路のひとつにエンドサイトーシス経路があるが、リソソーム病モデル細胞においてエンドサイトーシスの低下が起こっている可能性が示された。さらに、エンドサイトーシスの阻害剤を処理した細胞に対する免疫蛍光観察の結果、VAMP8 および Syntaxin7 と LAMP2 との共局在率が有意に低下しており、エンドサイトーシスの低下に伴うリソソーム局在性 SNARE タンパク質の減少が示唆された。</p> <p>以上の結果より、リソソーム病においてはエンドサイトーシスの低下に伴ってリソソームへの SNARE タンパク質の供給が減少することでリソソーム局在性 SNARE タンパク質が減少し、リソソーム-オートファゴソーム融合が障害されることが考えられる。</p>			