




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 69 号	氏 名	田中 裕大
審査委員	主 査	篠原 康雄	
	副 査	伊藤 孝司	
	副 査	山崎 尚志	

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

審査結果の要旨

リソソーム病は、リソソーム酵素やその関連因子の遺伝的欠損により、リソソーム内の基質の過剰蓄積と多様な臨床症状を示す、一群の先天代謝異常症である。しかし、多くの疾患に対する根本治療法はなく、発症機構についても不明の点が多い。申請者は、リソソームが関与するオートファジーに着目し、複数のリソソーム病患者由来培養細胞や、 β -Hexosaminidase β 鎖遺伝子の潜性変異が原因で発症する Sandhoff 病モデルマウス組織細胞において、リソソームとオートファゴゾームの融合が低下していることを見いだした。また、Sandhoff 病マウス脳における、オルガネラ間の膜融合関連因子である SNARE タンパク質の解析を行ったところ、脳全体の各 SNARE タンパク質の発現量に変化はないものの、LAMP2 に対する免疫沈降法を利用して分離したリソソーム画分における、リソソーム上で機能する SNARE タンパク質である、VAMP8 と Syntaxin7 が有意に減少していることが明らかになった。従って SNARE タンパク質の細胞内局在が変化し、リソソーム局在性の VAMP8 と Syntaxin7 が減少していることが示唆された。さらに、これらの SNARE タンパク質のリソソームへの輸送の低下は、これらのエンドサイトーシスの低下が原因で起こっている可能性が示された。

本研究により、リソソーム病において、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により、リソソーム局在性 SNARE タンパク質が減少し、リソソームとオートファゴゾームの融合が障害される機構が初めて示された。リソソーム病の発症におけるオートファジー異常の誘導機構を解明した本研究論文は、学位論文として十分に値すると判断される。