




様式9

論文審査結果の要旨

報告番号	甲創第71号	氏名	大西 恭弥
審査委員	主査	篠原 康雄	
	副査	伊藤 孝司	
	副査	北原 二郎	

学位論文題目

神経変性疾患の原因となる小胞輸送系の異常と、小胞輸送系制御による疾患治療への応用に関する研究

審査結果の要旨

オートファジーは、多様な細胞内成分の分解機構であり、生体の恒常性維持において重要な機能を担っている。またオートファジー機能は老化脳において低下し、様々な神経変性疾患の発症原因と考えられているが、詳細なメカニズムは不明である。申請者は、オートファジーの進行に関わる SNARE タンパク質に着目し、老化脳における SNARE タンパク質の機能と局在性変化について検討した。老齢マウスの脳では、リソソーム局在性 SNARE タンパク質 VAMP8 のリソソーム局在が減少すること、また蛍光標識デキストランの細胞内取り込みを解析することにより、その原因が酸化ストレスによるエンドサイトーシスの抑制に基づくことを明らかにした。これらの知見から、老化脳における酸化ストレスが、VAMP8 のリソソームへの小胞輸送を減少させることでオートファジーを抑制することが示唆された。

また近年、遺伝子治療用ベクターをして臨床応用されているアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの細胞内取り込みを促進する化合物の探索とそのメカニズムの解析を行った結果、エンドサイトーシスの抑制剤が、PI3 キナーゼ (PI3K) の活性化を介してマクロピノサイトーシスを誘導し、AAV9 ベクターの細胞内取り込みを促進することを明らかにした。これらの結果に基づき、エンドサイトーシスの抑制が PI3K の活性化を介してマクロピノサイトーシスによる AAV9 ベクターの細胞内取り込みと搭載遺伝子の発現を促進できることを明らかにした。

以上の知見を初めて明らかにした本論文は、学位論文として十分に値すると判断される。