

「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明と
その制御に向けた基盤技術の創出」
平成 29 年度採択研究代表者

H29 年度 実績報告書

吉森 保

大阪大学大学院生命機能研究科
教授

オートファジーによる細胞外微粒子応答と形成

§1. 研究実施体制

(1)「吉森」グループ

- ① 研究代表者: 吉森 保 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・ リソソームの損傷を認識しオートファゴソームを形成する分子機構の解明
 - ・ リソファジーの制御と損傷リソソーム除去後に起こるリソソーム新生に関わる信号伝達経路の解明
 - ・ リソファジーを誘導する細胞外微粒子のスペクトラムとリソファジー低下に起因する疾患の制御
 - ・ エクソソームの形成・放出におけるオートファジーの役割の解明
 - ・ オートファジー性分泌による膜小胞の放出の分子機構と生理的意義の解明

§2. 研究実施の概要

シリカ等の微粒子は細胞に取り込まれ、細胞の消化器官であるリソソームの膜に穴をあけてしまいます。リソソームに穴が開くと消化酵素等が流れ出し、細胞が弱ったり死んだりしてしまいます。私たちは、リソソームに穴が開くとオートファゴソームという別の膜構造がそのリソソームを選択的に包み込んで取り除くことを発見しリソファジーと名付けました。そして本 CREST プロジェクトでは、リソ



ファジーの仕組みを解き明かし、医療に役立てようとしています。本年度は、何故穴の開いたリソソームだけがオートファゴソームで包まれ、穴の開いていないリソソームは包まれないのかを明らかにしました。リソソームの中にしかないものにくっつくタンパク質があってそれがオートファゴソームを作るのに必要なタンパク質群を呼び寄せるきっかけを作っていたのです。

また神経変性疾患という病気の原因となる塊を作りやすいタンパク質が、微粒子となって細胞から細胞に拡がっていくことで病気が悪化すると言われています。オートファゴソームは穴の開いたリソソームだけではなく、

こういうタンパク質の塊(微粒子)も包み込みます。私たちは本 CREST プロジェクトでマウスの脳においてオートファゴソームを沢山作らせると神経変性疾患の原因となるタンパク質の微粒子の細胞間伝播が抑えられることを発見しました。