

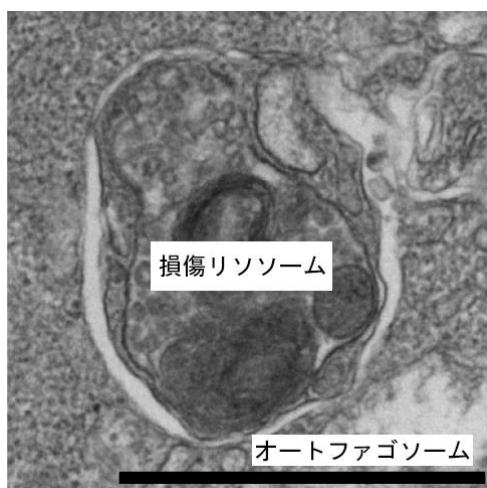
吉森 保

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. 研究成果の概要

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。昨年度は、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。本年度は、穴の開いたリソソームの除去に必要な新規の信号伝達経路を発見し、さらにマウスを用いた解析によりこの伝達経路がリソソーム損傷に起因する腎症の悪化を防いでいることを見出しました。

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広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。また、患者脳内で蓄積するタンパク質の微粒子を患者から増幅して測定することに成功し論文報告しました。また、このような蓄積蛋白質(凝集蛋白質)がどのように細胞に取り込まれ広がっていくのかを明らかにするために、培養細

胞モデルで細胞外液に凝集蛋白質をふりかけ、細胞内に取り込まれていく様子を経時的に観察する技術を立ち上げました。その結果細胞内に凝集蛋白質が増加する過程においては特定のオートファジー関連因子が重要な働きをしている可能性を見出しました。

§ 2. 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お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) 池中グループ

① 主たる共同研究者: 池中 建介 (大阪大学医学系研究科 助教)

② 研究項目

- ・外因性シヌクレインの細胞内取り込み時の動態についての解明
- ・シヌクレインによるリソソーム損傷と凝集体伝播機構の解明
- ・シヌクレイン凝集体(レビー小体)の形成に関与するオートファジー関連因子についての検討
- ・シヌクレイン構造多型による細胞内動態の違いの検討