

2017年度採択研究代表者

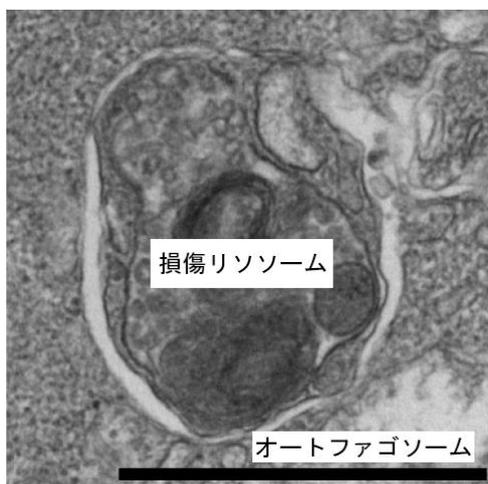
吉森 保

大阪大学
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う。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う。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る。昨年度は、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た(Nakamura et al., Nat Cell Biol, in revision)。今年度は、この信号伝達がさらにパーキンソン病の原因となる α シクヌレイン伝播においても働いていることを見出した。また、リソファジーを模倣した実験系のスクリーニングから、リソファジーに必要な因子を新たに同定した。さらに、新たなリソファジーの評価系の構築を試み、予備的データを得る

ことに成功した。

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拡がっていくことで病気が悪化すると言われている。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、フィブリル)も包み込む。今年度、我々のチームは細胞から細胞へフィブリルが広がる際にも、リソソームに穴が開くことが重要なステップであること

を見出し、その広がりを抑えるにはリソソームに穴が開くのを補填するリソファジーが治療の重要な戦略であることを考えるに至った。その他の成果として、実際に患者の脳内からこの微粒子(フィブリル)を増幅して検出することに成功し、そのフィブリルが患者の種類ごとに異なる性質を持つことを見出した。さらに、フィブリルの種類によっては、マウスの脳内に打ち込んだ際に非常に広く、早く広がり、細胞への毒性も強いことを見出した。培養細胞モデルにおいては、特定のオートファジー関連因子がこの広がりへの抑制に関係している可能性について見出した。

【代表的な原著論文】

吉森チーム:

なし

池中チーム:

1:Hayakawa H, Ikenaka K, (7 others) and Baba K. ‘‘Structurally distinct α -synuclein fibrils induce robust parkinsonian pathology.’’ *Mov Disord.* 2020 Feb;35(2):256-267.

2:Kakuda K, Ikenaka K, (15 others), and Mochizuki H. ‘‘Ultrasonication-based rapid amplification of α -synuclein aggregates in cerebrospinal fluid.’’ *Sci Rep.* 2019 Apr 12;9(1):6001.

§ 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)

③ 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