

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

2017年度採択研究代表者

2020年度 年次報告書

吉森 保

大阪大学 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、エンドサイトーシスにより細胞に取り込まれてリソソーム膜に穴をあけ、細胞障害を引き起こすことが知られている。私たちは、オートファゴソームが損傷リソソームを選択的に包み込んで取り除く現象(リソファジー)を発見した。本プロジェクトでは、リソファジーの仕組みを解き明かし、医療に役立てることを目的とする。今年度は、オートファジー・リソソーム生合成のマスター転写因子 TFEB がリソソーム損傷時に活性化すること、この働きが損傷リソソームの修復に必須であることを見出した。興味深いことに、この機構ではオートファジー制御因子のひとつである LC3 タンパク質の非オートファジー機能が必要であった。この LC3 による TFEB の活性化はリソソーム損傷を伴う結晶性腎症の悪化を防ぐことも明らかとなった (Nakamura et al., Nat Cell Biol, 2020)。神経変性疾患は、タンパク質凝集塊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。私たちは、フィブリルが細胞間を拡散する際に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ている。その拡散を抑えるには損傷リソソームの修復機構が重要であると考えられる。現在、リソソーム膜補修機能である ESCRT 系の寄与、リソファジーの寄与、上述のTFEBを介する機構と伝播の関係を解析している。また、今年度は新規ミトコンドリア品質管理機構として、障害ミトコンドリア自体を選択的に放出する現象と、それが既知のミトコンドリア品質管理機構であるマイトファジーと相補的に働くことなどを明らかにした。さらに、マイトファジー関連遺伝子に機能喪失型の変異が入った患者において、患者髄液や、患者由来の細胞では放出ミトコンドリアが増加している事を見出した (Choong et al., Autophagy 2020)。

§ 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

若手チャレンジ支援研究

- ・リソソームエキソサイトーシスを制御する Ca^{2+} チャネル TRPML1 複合体の構造解析(上西)
- ・細胞外微粒子により誘導されるオートファジーに関わる制御因子の新規同定と機能解析(田端)

(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

【代表的な原著論文情報】

1) Nakamura S, Shigeyama S, Minami S, Shima T, Akayama S, Matsuda T, Esposito A, Napolitano G, Kuma A, Namba-Hamano T, Nakamura J, Yamamoto K, Sasai M, Tokumura A, Miyamoto M, Oe Y, Fujita T, Terawaki S, Takahashi A, Hamasaki M, Yamamoto M, Okada Y, Komatsu M, Nagai T, Takabatake Y, Xu H, Isaka Y, Ballabio A, Yoshimori T.

LC3 lipidation is essential for TFEB activation during the lysosomal damage response to kidney injury. *Nat Cell Biol.*, 2020 Oct;22(10):1252-1263. doi: 10.1038/s41556-020-00583-9. Epub 2020 Sep 28.

2) Choong CJ, Okuno T, Ikenaka K, Baba K, Hayakawa H, Koike M, Yokota M, Doi J, Kakuda K, Takeuchi T, Kuma A, Nakamura S, Nagai Y, Nagano S, Yoshimori T, Mochizuki H. Alternative mitochondrial quality control mediated by extracellular release. *Autophagy*. 2020 Dec 10:1-13. doi: 10.1080/15548627.2020.1848130.