

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

2021年度 年次報告書

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. 研究成果の概要

1) 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。本研究課題では、損傷リソソームの主要な修復機構であるリソソーム特異的オートファジー(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。リソソーム損傷応答として、リソファジーをはじめとする複数の修復機構が働くことが明らかとなりつつあり、研究は新たな局面を迎えている。リソファジーの分子機構解析には、リソファジーと他の修復機構を区別して評価する実験系が不可欠である。今年度はリソファジー特異的評価系を新たに構築し、これを用いてリソファジーに必要なオートファジーレセプターおよびキナーゼを明らかにし、リソファジーの分子機構の一端を明らかにした。

2) 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る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。特にリソファジーの関与について解析しており、 α Syn によって損傷を受けたリソソームには速やかにLC3が集束する事、それによって内在性 α Syn の凝集が抑制されている事、そしてオートファジーの障害時やリソソーム損傷が増強するような環境下では伝播が促進することを示した。また、 α Syn-PFf で細胞を処理して内在性の新規凝集を誘導する実験系と、その凝集の定量解析を活かして α Syn 凝集阻害薬のスクリーニング系を確立し、1263 個の FDA 認可化合物から、培養細胞および線虫においても有効に α Syn 凝集を抑制する化合物を同定した (Hideshima et al., *Scientific Report*, 2022)。

§ 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 (大阪大学大学院医学系研究科 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

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 Ca²⁺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リソファジー制御因子の新規同定と機能解析(田端)
- ・Rubicon による新規エクソソーム産生制御機構の解明(柳川)

【代表的な原著論文情報】

Hideshima M, Kimura Y, Aguirre C, Kakuda K, Takeuchi T, Choong CJ, Doi J, Nabekura K, Yamaguchi K, Nakajima K, Baba K, Nagano S, Goto Y, Nagai Y, Mochizuki H, Ikenaka K. Two-step screening method to identify α -synuclein aggregation inhibitors for Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2022 Jan 10;12(1):351. doi: 10.1038/s41598-021-04131-9.