

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療
実現のための技術創出」

H26 年度
実績報告書

平成 24 年度採択研究代表者

吉森 保

大阪大学大学院生命機能研究科
教授

恒常性維持機構オートファジーに着目した栄養素過剰摂取に起因する疾患の原因解
明と治療法確立

§ 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
 - ・生活習慣病に関わるオートファジーの分子機構の解明
 - ・肝臓・脂質代謝におけるオートファジーの役割の解明
 - ・オートファジーを制御する低分子化合物と遺伝子の探索

(2)「藤谷」グループ

- ① 主たる共同研究者: 藤谷 与士夫 (順天堂大学大学院医学研究科、先任准教授)
- ② 研究項目
 - ・生活習慣病モデルマウスを用いた、内分泌組織におけるオートファジーの役割の解明。
 - ・膵β細胞のオートファジー不全状態における細胞応答の分子機構の解析。
 - ・研究項目: 膵β細胞のオートファジー活性を反映するバイオマーカーの同定。
 - ・研究項目: 血管系と自然免疫系の相互連関による生活習慣病の進展とオートファジーによるその制御。

(3)「齊藤」グループ

- ① 主たる共同研究者: 齊藤 達哉 (大阪大学微生物病研究所、准教授)
- ② 研究項目
 - ・生活習慣病の発症要因となる膜障害性因子による炎症惹起の分子機序の解明
 - ・自然免疫細胞におけるオートファジー活性が生活習慣病の発症に与える影響の検討

・自然免疫細胞におけるオートファジー因子依存的な放出機構の解明

§ 2. 研究実施の概要

栄養のとりすぎは、内分泌・代謝・免疫系が織りなすネットワークにより維持される生体の恒常性を損ない、糖尿病などの生活習慣病の発症や合併症のリスク上昇につながる。そこで私たちは、栄養素過多の環境でかかる過度のストレスにより「オートファジー」という細胞内浄化機構の活性が低下・不足し、臓器間ネットワークが障害されることに着目した。本研究ではそのメカニズムを解明し、オートファジー活性制御に基づく疾患症状緩和手法の開発など、生活習慣病の新規治療法確立を目指している。

平成 26 年度は、以下の研究を実施した。

1) 生活習慣病抑制に働くオートファジーの仕組みの解明と治療法開発

オートファジーでは、疾患の原因となる傷ついた細胞内小器官(ミトコンドリアやリソソーム)を除去するために、袋状の膜構造オートファゴソームが形成される。オートファゴソームが形成される仕組みを、電子顕微鏡等を駆使して解析した。また、栄養素過多では、オートファジーが低下してしまう。何故低下するのか、栄養素の何が原因なのかについて解明を進めた。治療法開発に欠かせないハイパフォーマンスなスクリーニング方法の開発に成功した。

2) ヒトの糖尿病発症におけるオートファジーの役割の解明とそのバイオマーカーの開発

ヒトの糖尿病の 80%以上の症例において、インスリン産生細胞の周囲にアミロイドの沈着が認められる。アミロイドのおもな構成成分はヒト膵島アミロイドポリペプチド(IAPP)とよばれる、インスリンと一緒に分泌されるホルモンである。ヒトの IAPP は特殊な構造をとることでインスリンを作る細胞に対し毒性を示すが、オートファジーがその毒性の中和に必須であることを明らかにした (Shigihara et al. 2014)²⁾。すなわち、ヒトの疾患制御にオートファジーが重要であることが判明した。また、オートファジーの活性化の状態を生体のヒトで評価できるバイオマーカーの開発に取り組み、現在成果があがりつつある。将来、治療の効果判定に役立つ可能性がある。

3) 炎症反応とオートファジーの関係の解析

臓器間ネットワークの異常に起因する生活習慣病の発症には、自然免疫系による炎症反応が深く関わっている。糖尿病の発症要因の一つと考えられているヒト IAPP は、好中球を活性化し、炎症を誘導する活性を有していること、この炎症反応がオートファジー不全により亢進することが明らかになった。また、本研究の遂行に必要な遺伝子改変マウスの C57BL6 への戻し交配が少なくとも 6 世代まで進んだ。来年度から病態モデルでの解析に着手する準備が整った。