



分野： 生命科学・医学系 キーワード： リソソーム損傷、結晶性腎症

## 傷ついたリソソームを修復する新たなメカニズムを発見 ～リソソーム損傷を伴う結晶性腎症などへの新規治療法開発に期待～

### 【研究成果のポイント】

- ◆ 細胞内外から様々な物質を取り込んで細胞内消化するリソソームは、シュウ酸カルシウムなどの様々な刺激性微粒子により傷つくことが知られており、これを修復する新たなメカニズムを発見。
- ◆ 傷ついたリソソームの修復には、オートファジー<sup>\*1</sup> やリソソーム生合成を制御する転写因子 TFEB (transcription factor EB) <sup>\*2</sup> が活性化することが必須であることを明らかにした。
- ◆ 結晶性腎症<sup>\*3</sup>をはじめ、リソソーム損傷を伴う病気の治療法への応用が期待される。

### ❖ 概要

大阪大学 大学院医学系研究科/生命機能研究科/高等共創研究院 中村修平 准教授、医学系研究科南聡 特任助教(常勤)、生命機能研究科の大学院生重山紗紀さん(当時：博士前期課程)、医学系研究科/生命機能研究科の吉森保 教授(遺伝学/細胞内膜動態研究室)らの研究グループは、**リソソームに傷がついた際にこれを修復する全く新しいメカニズムを明らかにしました**(図1)。

リソソームは細胞内外から取り込まれた様々な物質の分解を行う細胞内小器官です。シュウ酸カルシウムなどの様々な刺激性微粒子は細胞内に取り込まれた後、リソソームを傷つけることが知られています。リソソームが損傷を受けると、酸性の内容物が細胞質へ出てしまい、細胞にとって有害となります。これまでに、研究グループは細胞内分解システムとして知られるオートファジーが傷ついたリソソームを選択的に隔離、修復すること(リソファジー)を見いだしています。

今回、研究グループは、リソファジーに加えて、オートファジーやリソソーム生合成を制御する TFEB の働きによっても傷ついたリソソームが修復されることを見いだしました。さらに、マウスやヒト検体を用いた解析から、この新しいメカニズムは、**シュウ酸カルシウム結晶などが腎臓の尿細管に蓄積し、リソソームの障害を伴って発症することが知られている結晶性腎症の病態悪化を防ぐ重要な防御機構であることが分かりました**。今回の発見は、**結晶性腎症をはじめ、リソソームに傷がつくことで悪化する病気の治療への応用が期待されます**。

本研究成果は、国際科学誌「Nature Cell Biology」に、9月29日(火)午前0時(日本時間)に公開されます。

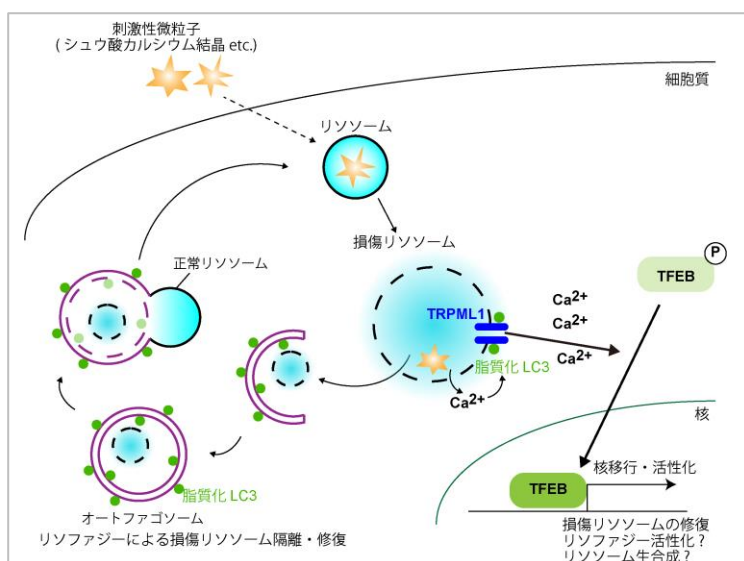


図1：研究成果概略

リソソームが傷つくと、脂質化 LC3 がリソソーム上のカルシウムチャネル TRPML1 と相互作用しリソソームからのカルシウム流出を促し、これが TFEB の活性化につながる。

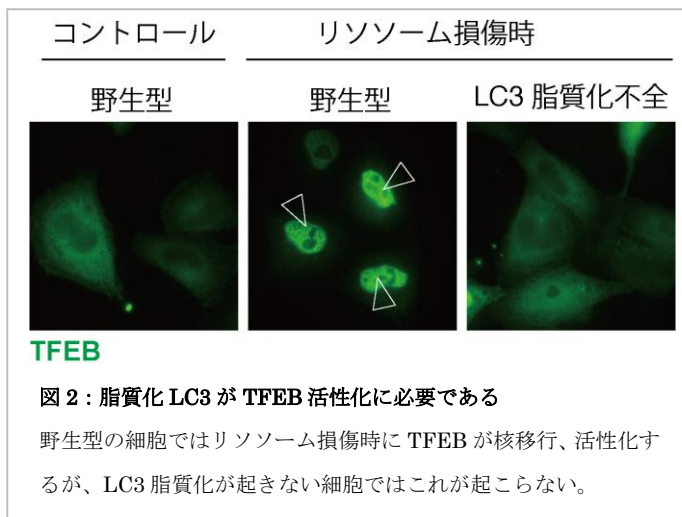
## Press Release

### ❖ 研究の背景

これまでリソソームは細胞内外の様々な結晶によって傷つくことが知られていました。リソソームが傷つくと、リソソーム内にある酸性の内容物が細胞質に出てしまいます。リソソームから出た内容物は、炎症、酸化ストレスを引き起こし、細胞死につながるため、有害です。特に腎臓では結晶(ある種の薬剤、腎結石の原因となるシュウ酸カルシウム結晶や尿酸結晶など)の取り込み能が高いため、これらの結晶にさらされるとリソソームが傷つき、結晶性腎症と呼ばれる腎傷害が生じることが知られています。これまで細胞がリソソーム障害にどのように対処しているかはよく分かっていませんでしたが、研究グループは細胞内分解システムとして知られるオートファジーが傷ついたリソソームを選択的に隔離、修復することを見だし、リソファジーと名付けました(Maejima et al., EMBO J, 2013) (図1)。一方で、オートファジー・リソソーム生合成を制御する転写因子 TFEB がこの傷ついたリソソームの修復に関与することが予測されていましたが、そのメカニズムや役割、またリソファジーとの関連はよく分かっていませんでした。

### ❖ 本研究の成果

研究グループは、TFEB がリソソームに傷がついた際に活性化し、このことが傷ついたリソソームの修復に必須であることを見だしました。さらに、この TFEB 活性化メカニズムも明らかにしました。TFEB の活性化には、脂質化された LC3 の働きが必要であるという予想外の発見をしました(図2)。LC3 は、オートファジーが誘導されると脂質化されてオートファゴソームに局在するタンパク質であることが本研究グループによって明らかにされています(Kabeya et al., EMBO J, 2000)。しかしながら、今回リソソームが傷ついた際に脂質化 LC3 はオートファゴソームだけでなく、リソソームにも局在することを見だしました。脂質化 LC3 は、オートファジー(リソファジー)における機能とは独立して、リソソーム上のカルシウムチャネル TRPML1 と相互作用し、リソソームからのカルシウム流出を促すことで、TFEB を活性化することが示唆されました。また、TFEB を欠損したマウスでは欠損していないマウスと比較すると傷ついたリソソームが多く見られ、腎症が悪化していました(図3)。この LC3 による新規 TFEB 活性化メカニズムがリソソーム障害を伴う結晶性腎症の悪化を防いでいることが分かりました。





## Press Release

## ❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

本研究により、細胞が傷ついたリソソームをどのように修復しているかを明らかにすることで、細胞の理解を進めました。また、本研究成果は結晶性腎症に限らずリソソーム損傷を伴う多くの病気の治療に応用できる可能性があると考えられます。また、リソソーム上のカルシウムチャネル TRPML1 はムコリピドーシス IV 型<sup>\*4</sup> と呼ばれるリソソーム病の原因遺伝子として知られており、この TRPML1 の人為的活性化は TFEB 活性化を介したリソソーム機能亢進やオートファジーの活性化を通して、リソソーム病や神経変性疾患を含む多くの病態改善に寄与することが分かっています。そのため、世界中で TRPML1 のアゴニスト<sup>\*5</sup> 探索が盛んに行われています。LC3 が TRPML1 と相互作用し TFEB の活性を調節し得るという今回の発見が、今後効果的なアゴニストの探索にも役立つことが期待されます。

## ❖ 特記事項

【タイトル】 “LC3 lipidation is essential for TFEB activation during the lysosomal damage response to kidney injury”

【著者名】 Shuhei Nakamura<sup>1,2,3,\*</sup>, Saki Shigeyama<sup>1,2,#</sup>, Satoshi Minami<sup>4,#</sup>, Takayuki Shima<sup>1,2</sup>, Shiori Akayama<sup>1,2</sup>, Tomoki Matsuda<sup>5</sup>, Alessandra Esposito<sup>6</sup>, Gennaro Napolitano<sup>6,7</sup>, Akiko Kuma<sup>1,2</sup>, Tomoko Namba-Hamano<sup>4</sup>, Jun Nakamura<sup>4</sup>, Kenichi Yamamoto<sup>8</sup>, Miwa Sasai<sup>9,10</sup>, Ayaka Tokumura<sup>1,2</sup>, Mika Miyamoto<sup>1,2</sup>, Yukako Oe<sup>1,2</sup>, Toshiharu Fujita<sup>1,2</sup>, Seigo Terawaki<sup>11</sup>, Atsushi Takahashi<sup>4</sup>, Maho Hamasaki<sup>1,2</sup>, Masahiro Yamamoto<sup>9,10</sup>, Yukinori Okada<sup>8</sup>, Masaaki Komatsu<sup>12</sup>, Takeharu Nagai<sup>5</sup>, Yoshitsugu Takabatake<sup>4</sup>, Haoxing Xu<sup>13</sup>, Yoshitaka Isaka<sup>4</sup>, Andrea Ballabio<sup>6,7,14</sup>, Tamotsu Yoshimori<sup>1,2,15,\*</sup> (\*責任著者、#共同筆頭著者)

## 【所属】

- 1) 大阪大学大学院 医学系研究科 遺伝学
- 2) 大阪大学大学院 生命機能研究科 細胞内膜動態学
- 3) 大阪大学 高等共創研究院
- 4) 大阪大学大学院 医学系研究科 腎臓内科学
- 5) 大阪大学 産業科学研究所 生体分子機能科学研究分野
- 6) テレソン遺伝医学研究所(TIGEM)
- 7) フェデリコ 2 世・ナポリ大学 Medical Genetics Unit, Department of Medical and Translational Science
- 8) 大阪大学大学院 医学系研究科 遺伝統計学
- 9) 大阪大学 微生物病研究所 感染病態分野
- 10) 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫寄生虫学
- 11) 大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病態学
- 12) 順天堂大学 生理学研究室
- 13) ミシガン大学 Department of Molecular, Cellular, and Developmental Biology
- 14) ベイラー医科大学 Department of Molecular and Human Genetics and Neurological Research Institute
- 15) 大阪大学 先導的学際研究機構 生命医科学融合フロンティア研究部門

なお、本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 CREST研究領域「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」における研究課題「オートファジーによる細胞外微粒子応答と形成」（研究代表者：吉森保）「JPMJCR17H6」、JSPS若手研究A リソソーム損傷時のオートファジー因子によるTFEB新規制御機構とその生理学的意義研究(中村修平)「17H05064」の一環として行われました。



## Press Release

### ❖ 用語説明

#### ※1 オートファジー

細胞が持つ自己分解経路であり、栄養飢餓などにより引き起こされる。分解対象をオートファゴソームと呼ばれる脂質二重膜で隔離し、リソソームと融合させる。その後、リソソーム内の加水分解酵素により内容を消化する。

#### ※2 TFEB (転写因子 EB: transcription factor EB)

リソソーム生合成やオートファジーに関連したタンパク質の遺伝子発現を活性化する転写因子。

#### ※3 結晶性腎症

薬剤結晶やシュウ酸カルシウム結晶や尿酸結晶をはじめとする、結晶に暴露されて生じる腎傷害。

#### ※4 ムコリピドーシス IV 型

TRPML1 遺伝子の変異によって引き起こされる常染色体劣性遺伝性のリソソーム蓄積症の一種。精神運動発達遅滞と視覚障害を臨床的な特徴とする。

#### ※5 アゴニスト

生体内において、ホルモンなどの生理活性物質の受容体に結合し、その生理活性物質が引き起こす作用と同様または類似の作用を持つ薬のこと。

### ❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

吉森保 (よしもり たもつ)

大阪大学 大学院医学系研究科 遺伝学 教授

TEL: 06-6879-3588 FAX: 06-6879-3589

E-mail: tamyoshi[at]fbs.osaka-u.ac.jp

中村修平 (なかむら しゅうへい)

大阪大学 大学院医学系研究科 遺伝学・高等共創研究院 准教授

TEL: 06-6879-3588 FAX: 06-6879-3589

E-mail: shuhei.nakamura[at]fbs.osaka-u.ac.jp

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3388 FAX: 06-6879-3399

E-mail: medpr[at]office.med.osaka-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL: 03-5214-8404 FAX: 03-5214-8432

E-mail: jstkoho[at]jst.go.jp

<JST 事業に関すること>

保田睦子 (やすだ むつこ)

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

TEL: 03-3512-3524 FAX: 03-3222-2064

E-mail: crest[at]jst.go.jp