

令和 5 年 3 月 7 日現在

機関番号：82611

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K14483

研究課題名（和文）新たな細胞内分解システム発見への挑戦

研究課題名（英文）A study to discover a novel type of intracellular degradation system

研究代表者

株田 智弘（Kabuta, Tomohiro）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第四部・室長

研究者番号：70535765

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：オートファジーの種類としては、これまでにmacroautophagy、microautophagy、chaperone-mediated autophagy、我々が発見したRNautophagy/DNautophagyなど様々なタイプが知られている。本研究では、脂肪滴を分解する新しいオートファジー経路を見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オートファジーのタイプのなかでも、macroautophagy以外のタイプに関する研究は立ち遅れており、不明な点が多く残されている。本研究では、macroautophagyとは異なる経路として、新たに脂肪滴分解経路を見出した。肥満を含む生活習慣病は社会的問題となっている。新たな脂肪滴分解経路の発見とその分子メカニズムの解明により、肥満などに対する新たな治療法の開発へ貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：There are multiple types of autophagy: macroautophagy, microautophagy, chaperone-mediated autophagy, and RNautophagy/DNautophagy which we have discovered. In this study, we have found a novel pathway of autophagy, which degrades lipid droplets.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：オートファジー 細胞内分解 リソソーム

1. 研究開始当初の背景

生体の恒常性維持のためには生体高分子が適切に分解される必要があり、細胞内分解システムの破綻は様々な疾患を引き起こすことから、その理解は極めて重要である。

リソソームはタンパク質、DNA/RNA、脂質、糖質など様々な生体高分子を分解可能であり、細胞内分解の主要な場であると考えられる。リソソームを分解の場とする細胞内分解システムは総称してオートファジーと呼ばれる。オートファジーとしては、マクロオートファジー、ミクロオートファジー、シャペロン介在性オートファジー (CMA) など複数のタイプが報告されている。マクロオートファジーでは、細胞質成分をオートファゴソームが取り囲み、その後オートファゴソームとリソソームが融合することにより取り込まれた細胞質成分が分解される。ミクロオートファジーでは、リソソーム膜が陥入や変形することにより細胞質成分が直接的にリソソーム内に取り込まれて分解される。CMA においては、特定の基質タンパク質が LAMP2A を介して直接リソソームに取り込まれ、分解されると考えられている。さらに我々は、リソソームが RNA または DNA を直接取り込み、分解するという新たなオートファジー経路を発見し、「RNautophagy」および「DNautophagy」と名付けた (Autophagy. 2013a, Autophagy. 2013b)。これらの経路において、リソソーム膜タンパク質 LAMP2C が RNA/DNA 受容体として機能することを明らかにした。

以上のようにオートファジーについては様々なタイプ・経路が見つかっている。しかしながら他にも未知のオートファジーが存在する可能性は十分にある。

LAMP2 には LAMP2A, LAMP2B, LAMP2C の 3 種類のバリエーションが存在する。LAMP2 の C 末端部分には約 12 アミノ酸残基の細胞質領域があり、LAMP2A, LAMP2B, LAMP2C それぞれで配列が異なる。LAMP2A の細胞質配列が Hsc70 と結合することにより、LAMP2A は CMA における受容体として機能すると報告されている。また、我々は LAMP2C の細胞質配列が RNA/DNA と結合することを以前報告した。

2. 研究の目的

現在未知のオートファジー経路を見いだすことを目的とし、研究を行なった。

3. 研究の方法

機能不明のリソソーム膜タンパク質 LAMP2B に着目し、結合する細胞内物質を生化学的手法により探索した。見いだした結合物質やその関連因子について細胞内でリソソームによる分解を受けるかどうか、細胞生物学・生化学・分子生物学的手法を用いて解析した。またその分解が既知のオートファジー経路と異なるかどうかについて解析を行った。

4. 研究成果

LAMP2B の細胞質配列は精製された核酸とは結合するが、細胞 lysate 中の RNA とは結合しないことを以前報告した。このことから、LAMP2B の細胞質配列は別の分子と結合することが予測された。Membrane Lipid Strips を用いた Lipid-Protein Interaction Assay を行ない、LAMP2B に結合する細胞内物質として、リン脂質を見いだした。

培養細胞で LAMP2B を過剰発現あるいはノックダウンする系を用いて、LAMP2B は脂肪滴分解を促進することを見いだした。マクロオートファジーに必要な ATG5 をノックアウトした細胞でも LAMP2B 依存的な脂肪滴分解が観察されたことから、この分解はマクロオートファジーとは異なることを示した。以上のように、新たにオートファジー経路を見いだした。

さらに動物個体における意義を解析するため、LAMP2B を過剰発現するトランスジェニックマウスの作製を開始した。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に
は下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

株田 智弘 (KABUTA, Tomohiro)
国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第四部・室長
研究者番号：70535765

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

相澤 修 (AIZAWA, Shu)
国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第四部