

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏名 山村 健史

論文題目

Inhibition of Niemann-Pick-Type C1-Like1 by Ezetimibe
Activates Autophagy in Human Hepatocyte and Reduces
Mutant α 1-Antitrypsin Z Deposition

(Ezetimibeにより NPC1L1を阻害すると、ヒト肝細胞において
オートファジーを活性化し、変異型 α 1-antitrypsin Zの蓄積を
減少させることができる)

論文審査担当者 名古屋大学教授

委員長 橋 雅英 

委員門松 健治 

委員木山 博資 

指導教授 織田 季実 

論文審査の結果の要旨

Autophagy は細胞質の一部が autophagosome に囲われ、lysosome で分解されるシステムであり、細胞内コレステロールホメオスタシスが autophagy の活性化と関連していると考えられている。その欠点を抑えるために細胞特異的に autophagy 誘導をすることが望ましいが、詳しく検討した報告はない。

本研究では、細胞内コレステロールを操作し、細胞特異的に autophagy を誘導することを考え、コレステロールと autophagy の関連を調べるために、小腸と肝臓のみに発現し、コレステロール吸収を調節する Niemann-Pick-type C1-like1 (NPC1L1)に着目し、その阻害剤である ezetimibe を使用した。

結果として autophagy を細胞特異的に誘導し、肝に蓄積した変異型 α 1 アンチトリプシン凝集体を減少させることができた。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. NPC1L1 の阻害によりコレステロール輸送細胞膜やエンドソーム膜の free cholesterol の減少が起こり、LAMPTR1 の界面活性剤不溶性膜画分(DRM)への集中につながり、DRM の機能を障害することで mTORC1 活性を抑制すると考えられた。
2. Autophagy は細胞死を誘導するなど、細胞にとって欠点も有することが示唆されている。もし標的となる細胞のみに autophagy を誘導できれば、欠点を抑えながら利点を役立てることが可能だと考えられた。
3. Ezetimibe を投与すると変異型 α 1 アンチトリプシン凝集体は減少したが、wild-type α 1 アンチトリプシンや内在性 α 1-アンチトリプシンには影響しなかった。これは ezetimibe を α 1 アンチトリプシン欠損症の患者の肝疾患の治療に利用できることを示唆していた。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。