

## 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 富永 隆史

論 文 題 目


Sequestosome 1 (SQSTM1/p62) maintains protein folding capacity under endoplasmic reticulum stress in mouse hypothalamic organotypic culture

(マウス視床下部器官培養において p62 は、小胞体ストレス下での蛋白折りたたみ能力を維持する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

竹本さやか 


名古屋大学教授

委員

棚田芳治 

名古屋大学教授

委員

菅波孝祥 

名古屋大学教授

指導教授

有馬寛 



## 論文審査の結果の要旨

選択的オートファジーに関わる蛋白として報告されている p62 が、視床下部における ER ストレス下で果たす役割について、p62KO マウスの視床下部器官培養を用いて検討した。ER ストレッサーとしてタプシガルギンを投与した結果、p62KO マウスでは LC3-GFP dots の増加が起こらず、p62 が異常蛋白処理におけるオートファゴソーム形成に必要であることが示唆された。また、タプシガルギンと、UPS 阻害薬の MG-132 を用いた検討では p62KO マウスの視床下部器官培養は WT マウスに比して ER ストレスマーカーの増加を認めた。以上の結果から、視床下部器官培養において p62 の欠損はオートファゴソーム形成障害を起こし、ER ストレスが増加することが示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. p62KO マウスの表現型として mature onset の肥満が報告されており、本研究で使用するマウスでも既報と同様の体重増加を確認できた。しかしながら、体重増加の機序は未だ明らかではなく、本研究のような視床下部における ER ストレスの増加が肥満形成に関与した可能性があるが、今後も vivo を含めたさらなる検討が必要と考えられた。
2. p62 は視床下部において、弓状核を含め ubiquitous に発現している事が報告されている。本研究でタプシガルギン投与による LC3-GFP dots は視床下部全体で観察され、固有の神経核に強く発現している所見は認めなかった。また、p62KO マウスにおける POMC、NPY、AgRP といった摂食に関連するニューロンの mRNA を、タプシガルギン投与下で測定したが、WT と比較して差を認めなかった。ER ストレスと様々な疾患の関連を検討する場合、それぞれの神経核ごとに差を認めるかは興味深い点であるため、今後も組織での観察を含めたさらなる検討が重要と考えられた。
3. 視床下部において、ER ストレス下でどのような異常蛋白が蓄積するかは未だ明らかではない。当教室では異常蛋白の分解に関わる UPS を MG-132 により阻害した結果、視床下部器官培養におけるオートファジーの亢進と ER ストレス誘発に加え、Ub(ユビキチン)-GFP が増加することを確認した。しかしながら Ub が結合する蛋白は同定できていない。今後は組織に対する免疫染色等を用いて、どのような蛋白が蓄積しているかを検討することが必要と考えられた。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名	富永 隆史
試験担当者	主 査	竹平 さやい 		
	指導教授	有馬 寛 		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. p62ノックアウトマウスの表現型について</li> <li>2. p62と視床下部神経核の関連について</li> <li>3. 小胞体ストレス下における視床下部の異常蛋白蓄積について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				