

## 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 宮田 崇

論 文 題 目

Degradation of Mutant Protein Aggregates within the Endoplasmic Reticulum of Vasopressin Neurons

(バソプレシンニューロンの小胞体内での変異タンパク凝集体の分解)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小池晃彦



名古屋大学教授

委員

室原豊明



名古屋大学教授

委員

葛谷雅文



名古屋大学教授

指導教授

有馬寛



## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2





今回、家族性中枢性尿崩症（FNDI）モデルマウスを用いて、バソプレシン（AVP）ニューロンの小胞体内における異常タンパク凝集体の分解機構を解析した。FNDI マウスの小胞体には変異 AVP 前駆体が隔離された区画（ERAC）が形成される。連続ブロック表面走査電子顕微鏡の解析により、ERAC が正常小胞体と連続性を有しており、またライソソームが ERAC に融合していることが明らかとなった。免疫電子顕微鏡の解析により、ERAC 内にライソソーム関連分子の発現が確認された。薬理的検討により、オートファジー誘導薬のラパマイシンあるいはライソソーム阻害薬のクロロキンを投与することで、ERAC の数が減少あるいは増加することを確認した。この結果、AVP ニューロンの小胞体において異常タンパク凝集体を小胞体から細胞質へ輸送隔離することなく小胞体の内部でライソソームにより分解する機構が明らかとなった。本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.自由飲水下の FNDI マウスにおいて、ERAC が形成されている限り AVP ニューロンの細胞死は誘導されない。一方で、AVP 産生刺激として 48 時間の間歇脱水を慢性的に繰り返し負荷した FNDI マウスでは、ERAC の形成が破綻して小胞体内腔全体に凝集体が蓄積して小胞体の拡張および機能不全が生じ、やがては AVP ニューロンがオートファジー関連細胞死へと誘導される。従って、ERAC の形成および ERAC 内の異常タンパク分解機構は、AVP ニューロンを細胞死から防御する保護的な機構であると考えられる。
- 2.ERAC の形成は FNDI に限らず、嚢胞性線維症、セイピノパチー、ニューロセルピン封入体脳症、常染色体優性網膜色素変性症などの他の疾患モデルでも報告されている。従って、変異タンパクが小胞体に蓄積して生じる小胞体ストレスが病態に関与する疾患群において ERAC の形成は普遍的な機構であると考えられ、今回の研究で明らかになった新規の異常タンパク分解機構に関しても小胞体ストレス関連疾患に共通して存在する機構である可能性が示唆される。
- 3.ハンチントン舞踏病、パーキンソン病などの各種神経変性疾患の動物モデルにおいて、オートファジー誘導薬が異常タンパクの蓄積による神経変性の進行を抑制することが報告されている。今回の研究においても、FNDI マウスに対してオートファジー誘導薬のラパマイシンを投与することで ERAC の数の有意な減少が認められており、これは AVP ニューロンの小胞体における変異 AVP 前駆体の蓄積が減少していることを意味している。この結果より、オートファジー誘導薬は小胞体ストレス関連疾患において共通した治療薬になり得る可能性があると考えられる。

本研究は、小胞体ストレスの更なる解明に向けて、重要な知見を提供した。

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	宮田 崇
試験担当者	主査 小池 晃彦  副査: 室原 豊明  副査: 葛谷 雅文  指導教授 有馬 寛 			
(試験の結果の要旨)				
<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. ERACの形成の意義について</li> <li>2. 他の疾患モデルにおけるERACの形成について</li> <li>3. ライソソームを活性化することで治療に繋がる可能性について</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>				