

佐藤 正寛 論文審査の要旨

論文題目 シャペロン介在性オートファジー及びマイクロオートファジー活性評価法の確立と神経疾患における役割の解明

審査内容

本論文は、健常な中枢神経活動におけるさまざまなオートファジーの生理的意義を解明するため、分子シャペロン・熱ショックタンパク質 70(Hsp70)が関与する二種類のオートファジー、シャペロン介在性オートファジー(CMA)ならびにマイクロオートファジー(mA)に注目し、その活性評価法を確立するとともに、小脳神経細胞におけるCMAの抑制が脊髄小脳失調症(DCA)様の病態を来すことを見出した。著者は、まずCMAやmAが起こる時にHsp70が古くなったGAPDHをリソソームへ運び分解することを利用し、Halo タグを駆使して神経細胞のGAPDHをパルスラベルすると、18時間後にはGAPDHがリソソーム/後期エンドソームに局在化することを見出した。この現象は、CMA、mAをそれぞれ媒介する鍵タンパク質・LAMP2A、TSG101のノックダウンで減弱したことから、両オートファジーは神経細胞で定常的に起きていることを示した。実際、本神経細胞をグルココルチコイドで刺激すると、CMA、mAはいずれも低下したことから、ストレス刺激がこれらオートファジー効率に影響し、神経細胞の機能低下をもたらす可能性を示唆した。著者はさらに、ウイルス発現系を用いたノックダウンによりマウス小脳神経細胞におけるLAMP2A、TSG101の*in vivo*における役割を解析し、少なくともLAMP2Aノックダウンが顕著な運動機能障害を来すことを見出した。本論文の成果は、シャペロン介在性オートファジーによるタンパク質分解が、健常な神経機能の維持に必須であることを示しただけでなく、本オートファジー系の不具合が神経疾患の病態発症に繋がることを示した重要な知見であり、他の生命科学分野への波及効果ならびに社会的意義も大きい。以上のことから、本論文は博士の学位授与に十分値するものと判断される。

審査委員 薬学生化学分野 教授 杉本 幸彦



審査委員 臨床薬物動態学分野 准教授 城野 博史



審査委員 薬剤情報分析学分野 准教授 石塚 洋一

