

封入体筋炎における選択的オートファジー

研究協力者：日下 博文¹⁾

共同研究者：中野 智²⁾、隠岐 光彬¹⁾

1) 関西医科大学 神経内科

2) 大阪市立総合医療センター 神経内科

A：研究目的

オートファジーは元来非選択的に細胞成分や細胞内小器官を分解する系であるが、ユビキチン化された蛋白質を選択的に分解する場合があります。選択的オートファジーと呼ばれる。選択的オートファジーでは p62/SQSTM1 が中心的役割を果たす。p62 はユビキチンの Lys63 を介してポリユビキチン化されたターゲット蛋白質をより選択的に認識する。また、p62 がポリユビキチン化蛋白質と強く結合するには、p62 の Ser403 がリン酸化されている必要がある。選択的オートファジーが封入体筋炎で病的筋線維に発現しているか検討した。

B：研究方法

封入体筋炎 8 例の生検筋クリオスタット切片で、Lys63-ubiquitin、Ser403 リン酸化 p62 を認識する抗体、通常の抗 p62 抗体、抗 LC3 抗体により、それらの分布を免疫組織化学的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は関西医科大学倫理委員会の指針に従った。また、本研究は大阪市立総合医療セ

ンターの倫理委員会の承認を得た。

C：研究結果

Lys63-ubiquitin、Ser403 リン酸化 p62 は細胞筋線維やその他形態学的に異常な筋線維に陽性凝集体として発現していた。蛍光二重染色では、これらの陽性沈着物の分布は、通常の p62 陽性凝集体とよく一致した。また、p62 と LC3 の二重染色では、よく一致している部分もあったが、しばしば両者の分布が乖離していた。

D：考察

封入体筋炎筋線維の p62 陽性凝集体は、Ser403 がリン酸化され、Lys63 ユビキチンと共存している。このことから、封入体筋炎筋細胞では、選択的オートファジーが誘導されていると考えられる。しかし、p62 と LC3 凝集体の分布は完全には一致しなかった。この間の何らかの異常を反映したものと推定される。しかし、p62 を介さないオートファジーの存在や、発現の時間差の可能性も残る。

E：結論

1. 封入体筋炎では選択的オートファジーが異常筋線維に誘導されている。
2. p62-LC3 間の乖離は、この間の何らかの異常を反映したものと推定される。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

1) 辰野健太郎, 中村聖香, 朝山 知子, 中野智
筋症状のみを呈した慢性ミオパチー型筋サル
コイドーシスの 1 例 臨床神経, 54 : 313 -
316, 2014

2) Ayaki T, Ito H, Fukushima H, Inoue T,
Kondo T, Ikemoto A, Asano T, Shodai A,
Fujita T, Fukui S, Morino H, Nakano S,
Kusaka H, Yamashita H, Ihara M,
Matsumoto R, Kawamata J, Urushitani M,
Kawakami H, Takahashi R.

Immunoreactivity of valosin-containing
protein in sporadic amyotrophic lateral
sclerosis and in a case of its novel mutant.

Acta Neuropathol Commun. 2014 Dec
10;2(1):172. [Epub ahead of print]

2：学会発表

- 1) 隠岐光彬ほか 封入体筋炎における
Glutathione peroxidase 1/2 陽性封入体 第
55 回日本神経学会学術大会 2014 年 5 月 23
日 福岡市
- 2) 中野智ほか 封入体筋炎筋組織における
p62/sequestosome1 の発現と核貪食 第 55 回
日本神経学会学術大会 2014 年 5 月 22 日 福
岡市

3) 松本瑞樹、西川敦子、神吉理枝、森畑宏一、
中野智 抗ミトコンドリア抗体が陽性であっ
た抗 SRP 抗体陽性壊死性筋症の一例 第
101 回 日本神経学会 近畿地方会 2014 年
12 月 13 日 神戸市

H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし