

## 封入体筋炎におけるオートファジー初期過程の障害

研究協力者: 日下 博文<sup>1)</sup>

共同研究者: 中野 智<sup>2)</sup> 隠岐 光彬<sup>1)</sup>

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

### 研究要旨

【目的・背景】 封入体筋炎の筋障害には、オートファジーの異常が関係しているといわれている。それは、生検筋病理において、空胞化筋線維を中心に、種々のオートファジー関連蛋白の異常沈着がみとめられるためである。いくつかの報告によると、オートファジー関連蛋白のうち、p62/SQSTM1 や LC3 が封入体筋炎の診断において感度・特異度ともに優れていることが示されている。蛋白凝集体に対する選択的オートファジーの過程では、ユビキチン化された蛋白凝集体が、ユビキチンを介して p62 と結合し、その後 p62 の LC3 結合部位に LC3 が結合、複合体はさらに脂質膜と結合し、蛋白凝集体は 2 重膜空胞のオートファゴソーム内に取り込まれる。オートファゴソームはリソソームと結合、最終的に蛋白凝集体がこの空胞内で分解される。

一方、p62 の Ser403 がリン酸化されるとユビキチンとの結合が増すことが明らかにされている。蛋白凝集体のオートファジーにかかわるユビキチンは Lys63 ユビキチンが中心である。

【方法】 16 例の封入体筋炎患者生検筋組織で、1) Ser403 がリン酸化された p62 (S403-pp62)、2) Lys63-linked ubiquitin、3) LC3 の分布と p62 (aa120-440) の分布を蛍光二重染色にて検討した。

### 【結果および考察】

S403-pp62、Lys63-linked ubiquitin、LC3 は、p62 凝集体とそれぞれ  $79.05\% \pm 13.64\%$  (mean  $\pm$  SD)、 $66.54\% \pm 19.91\%$ 、 $51.84\% \pm 14.1\%$  のレベルで共存していた(陽性部分が 75% 以上重なっている線維の割合)。また、LC3 と p62 の共存率は、S403-pp62 と比べ有意に低下していた( $p < 0.001$ )。S403-pp62 と Lys63-linked ubiquitin 陽性沈着物は常に p62 凝集体内にあったのに対し、LC3 はしばしば p62 の分布と異なっていた。

これらの結果は、封入体筋炎において、p62、Lys63-linked ubiquitin、LC3 は、共同して蛋白質凝集体のオートファジーに関与していることを示している。一方、封入体筋炎では、凝集体の p62 と LC3 の結合が十分でないため、蛋白質凝集体の分解がオートファジーの初期で停止まっていることが推定される。

### 【結論】

蛍光二重染色法で封入体筋炎における蛋白凝集体のオートファジー初期過程にかかわる重要分子の異常発現を明らかにした。

蛍光二重染色法で封入体筋炎における蛋白凝集体のオートファジー初期過程にかかわる重要分子の異常発現を明らかにした

#### **A:研究目的**

封入体筋炎組織におけるオートファジー初期過程の障害を明らかにすること

#### **B:研究方法**

16例の封入体筋炎患者生検筋組織で、1) Ser403 がリン酸化された p62 (S403-pp62)、2) Lys63-linked ubiquitin、3) LC3 の分布と p62 (aa120-440)の分布を蛍光二重染色にて検討した。  
(倫理面への配慮)

#### **C:研究結果**

S403-pp62、Lys63-linked ubiquitin、LC3 は、p62 凝集体とそれぞれ  $79.05\% \pm 13.64\%$  (mean  $\pm$  SD)、 $66.54\% \pm 19.91\%$ 、 $51.84\% \pm 14.1\%$ のレベルで共存していた(陽性部分が75%以上重なっている線維の割合)。また、LC3 と p62 の共存率は、S403-pp62 と比べ有意に低下していた( $p < 0.001$ )。S403-pp62 と Lys63-linked ubiquitin 陽性沈着物は常に p62 凝集体内にあったのに対し、LC3 はしばしば p62 の分布と異なっていた。

#### **D:考察**

封入体筋炎において、p62、Lys63-linked ubiquitin、LC3 は、共同して蛋白質凝集体のオートファジーに関与していることを示している。一方、封入体筋炎では、凝集体の p62 と LC3 の結合が十分でないため、蛋白質凝集体の分解がオートファジーの初期で停止しまっていることが推定される。

#### **E:結論**

蛍光二重染色法で封入体筋炎における蛋白質凝集体のオートファジー初期過程にかかわる重要分子の異常発現を明らかにした。

蛍光二重染色法で封入体筋炎における蛋白質凝集体のオートファジー初期過程にかかわる重要分子の異常発現を明らかにした

#### **F:健康危険情報**

特に無し

#### **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: Nakano S, Oki M, Kusaka H. The role of p62/SQSTM1 in sporadic inclusion body myositis. Neuromuscul Disord. 2017 Apr;27(4):363-369.

2: Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Nakano S, Murata KY, Inamori Y, Matsui N, Kimura E, Kusaka H, Kondo T, Higuchi I, Kaji R, Tateyama M, Izumi R, Ono H, Kato M, Warita H, Takahashi T, Nishino I, Aoki M. Multicenter questionnaire survey for sporadic inclusion body myositis in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2016 Nov 8;11(1):146.

##### **2:学会発表**

なし

##### **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