

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
オートファジーとライソゾーム病の関連について

分担研究者： 秋山けい子（脳神経疾患研究所 先端医療研究センター & 遺伝病研究所 研究員）

研究要旨

ライソゾーム病は、病理学的観察、及び分子生物学に基づいた研究成果により、オートファジーとの関連が報告されている。ニーマン・ピック病C型の患者由来繊維芽細胞を用いて、オートファジー不全とSPNS1との関連を示唆し、さらにファブリ病の患者由来繊維芽細胞におけるオートファジー不全とメチル化との関連を見出した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

A．研究目的

ニーマン・ピック病、ファブリ病のオートファジー動態を解析し、オートファジー不全の機序及び関わる因子を探索する。

B．研究方法

ニーマン・ピック病、ファブリ病患者由来繊維芽細胞を用いて、オートファジー動態に関わる因子の発現量をウェスタンブロットティング、また蛍光免疫染色法において解析をした。

（倫理面への配慮）

細胞は連結可能な匿名化を行った。

C．研究結果

ファブリ病の患者由来繊維芽細胞を血清及びアミノ酸飢餓にし、LC3 turnover assayにより、オートファジー不全を明らかにした。また、オートファジー阻害剤により、オートファジーを停止させオートファゴゾーム亢進マーカーであるLC3IIの発現からオートファジー不全の検証を行いメチル化との関連を見出した。

ニーマン・ピック病患者由来繊維芽細胞を血清飢餓にすると、ライソゾームの増大やオートファジー基質であるp62の蓄積が観察されたが、GFPSNS1の発現細胞株では、これらの現象が軽減された。また、ニーマン・ピック病患者由来繊維芽細胞ではSPNS1の発現が低く、LC3 turnover assay

により、オートファジー不全を明らかにした。

D．考察

ファブリ病の女性患者由来繊維芽細胞を用いた実験により、オートファジー不全とメチル化との相関が示唆された。つまり、ファブリ病の女性患者の予後診断にオートファジー不全であるか否かの知見が有用な指標となる可能性を得ることができた。

ニーマン・ピック病患者由来繊維芽細胞を用いた実験により、SPNS1がオートファジー不全の改善に寄与する事が明らかになった。さらに、ロイシンとSPNS1、オートファジーとの関連について研究を進め、治療薬の発見を今後の課題とする。

E．結論

ライソゾーム病をオートファジー不全という観点から、解析することにより、新たな因子が同定され、ライソゾーム病のオートファジー不全となる機構を示唆することができた。

F．健康危険情報

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hossain MA, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y. A Case of Adult-onset Pompe Disease with Cerebral Stroke and Left Ventricular Hypertrophy. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Nov;27(11):3046-3052.
- 2) Okada J, Hossain MA, Wu C, Miyajima T, Yanagisawa H, Akiyama K, Eto Y. Ten-year-long enzyme replacement therapy shows a poor effect in alleviating giant leg ulcers in a male with Fabry disease. Mol Genet Metab Rep. 2017 Dec 22;14:68-72.

2. 学会発表

- 1) Effect of methylation in GLA pto the severity of disease phenotypes. Hossain MA, Chen Wu, Miyajima T, Yanagisawa H, Akiyama K, Iwamoto T, Eto Y. Sept.2018 Athene, Greece
- 2) Ten-year-long ERT shows a poor effect to reduce sphingolipid accumulation in patients with Fabry disease. Hossain MA, Chen Wu, Akiyama K, Miyajima T, Yanagisawa H, Iwamoto T, Eto Y. 第60回日本先天代謝異常学会 2018年11月岐阜

H . 知的財産権の出願・登録状況

特になし

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他