

学 位 論 文 の 要 旨

生命医工学専攻 生命工学分野 加齢生物学	氏 名	劉暢
<p style="text-align: center;">Involvement of increased endoplasmic reticulum stress in the development of cataracts in BALB.NCT-<i>Cpox</i>^{nct} mice (BALB.NCT-<i>Cpox</i>^{nct} マウスの白内障発症に対する小胞体ストレスの亢進の関与)</p>		
<p>要 旨</p> <p>【背景・目的】 BALB.NCT-<i>Cpox</i>^{nct} マウス（以下 <i>Cpox</i>^{nct} マウス）は遺伝性白内障のモデルマウスである。以前の研究により、本マウスの白内障発症の根本的な原因は、コプロポルフィリノーゲンオキシダーゼ（<i>Cpox</i>）遺伝子の変異によるものであること、すなわち、この変異により <i>Cpox</i>^{nct} マウスにおけるCPOX活性は野生型 BALB/c マウスの 15%程度に低下し、そのためにレンズにコプロポルフィリンが過剰かつ慢性的に蓄積することが白内障発症の原因となっていることが明らかとされていた。しかしながら、コプロポルフィリンの蓄積から白内障発症に帰結するまでの機序は分かっていなかった。そこで、<i>Cpox</i>^{nct} マウスのレンズのトランスクリプトーム、およびプロテオームの解析からコプロポルフィリンの蓄積が白内障の発症を惹起する分子機序を明らかとすることを目的とした研究を行った。</p> <p>【方法・結果】 4週齢（透明レンズ）および12週齢（白内障発症）における <i>Cpox</i>^{nct} マウスと野生型 BALB/c マウスのレンズのトランスクリプトーム（RNA-seq）解析を行った。得られたデータの発現差異遺伝子解析、および遺伝子オントロジー解析の結果、<i>Cpox</i>^{nct} マウスのレンズでの小胞体ストレスの亢進が示唆された。リアルタイムPCR およびウエスタンブロット解析データからも、小胞体ストレス伝達経路である PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) シグナル経路が活性化されていることが確認された。また、PERK シグナル経路の活性化により細胞内でのタンパク質の翻訳産生が抑制されるが、レンズにおける主要構成タンパク質、かつ分子シャペロンでもある α-クリスタリンを含むタンパク質の量も <i>Cpox</i>^{nct} マウスでは低下していることが確認された。一方、持続的な小胞体ストレスはアポトーシスを誘導するが、TUNEL 染色の結果、<i>Cpox</i>^{nct} マウスのレンズ上皮細胞にはアポトーシス像は観察されなかった。さらに <i>Cpox</i>^{nct} マウスのレンズにおける可溶性凝集タンパク質、及び不溶化タンパク質の質量分析器を用いたプロテオーム解析の結果、可溶性凝集タンパク質としてケラチンが検出された。また、白内障レンズ内の大量の不溶化タンパク質はケラチンとクリスタリンであることが判明した。これらのタンパク質凝集に付随して、<i>Cpox</i>^{nct} マウスのレンズではプロテアソームの活性も上昇していることが分かった。</p> <p>【結論】 以上の結果から、<i>Cpox</i>^{nct} マウスのレンズにおいて 1. コプロポルフィリンの慢性的かつ過剰な蓄積がタンパク質の凝集を誘発する、2. 凝集タンパク質が小胞体ストレス経路の活性化を惹起しそれがクリスタリンを含むタンパク質の翻訳産生を抑制する、3. クリスタリン量が抑制されることでタンパク質の凝集と不溶性タンパク質がさらに増加する、の悪循環が生じており、これが最終的に白内障発症に帰結すると結論された。</p> <p style="text-align: right; margin-right: 100px;">研究指導者 信州大学医学部准教授 森政之 研究場所 信州大学医学部 加齢生物教室</p>		