

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）		氏名	梅田 香苗
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ①・2 項該当			
論文題目 トレハロースによる Akt 発現量低下とそのメカニズムに関する研究				
論文審査担当者				
主査	教授	松尾 裕彰	印	
審査委員	教授	森岡 徳光		
審査委員	准教授	細井 徹		
〔論文審査の結果の要旨〕				
<p>オートファジー・リソソーム経路（ALP）は細胞内成分を隔離膜で取り囲みリソソームで大規模に分解する細胞内分解系の一つであるが、この機能に異常をきたすと、神経変性疾患など様々な疾患の発症につながる可能性が指摘されている。そのため、ALP の機能を亢進する物質の探索やそのメカニズム解明は、このような疾患の治療戦略を進めるうえで重要であると考えられる。近年、天然に存在する非還元性二糖類であるトレハロース（高用量：3 g/kg 強制経口投与や 2 %含有水飲水投与など）が、ALP 機能亢進を介して神経変性疾患などの疾患症状を緩和することが、モデル動物などを用いた実験で明らかになりつつある。また、そのメカニズムとして、100 mM トレハロースが Akt 活性低下（リン酸化レベルの低下）を介して ALP 関連遺伝子のマスターレギュレーターである転写因子 TFEB を核に移行させ、ALP 関連遺伝子の発現を促進することが報告されている。しかし、トレハロースが Akt 活性低下を引き起こす詳細なメカニズムは未だ不明である。そこで本研究ではトレハロースによる Akt 活性低下メカニズムを明らかにすることを目的とした。</p> <p>まず、トレハロースが ALP 関連タンパク質及び p-Akt/Akt タンパク質発現量に及ぼす影響を評価した。トレハロースは 24 時間曝露後において、先行研究と同様に ALP 関連タンパク質の発現量増加や TFEB の核移行、p-Akt の発現量低下を引き起こした。このときトレハロースは、p-Akt のみならず総 Akt タンパク質発現量低下を引き起こすことが明らかになった。また、トレハロースは、Akt のアイソフォーム Akt1, Akt2, Akt3 全てのタンパク質及び mRNA の発現量低下を引き起こした。次に、トレハロースによる AKT mRNA 発現量低下メカニズムを調べるため、トレハロースが細胞内シグナル伝達に関わる種々のタンパク質のリン酸化レベルに及ぼす影響を評価した。その結果、トレハロースは転写因子複合体 AP-1 の構成因子 c-Jun のリン酸化レベル低下を引き起こすことが認められた。このときトレハロースは、p-c-Jun のみならず総 c-Jun タンパク質発現量低下を引き起こした。また、c-Jun のファミリータンパク質 JunB においても、同様の結果が認められた。トレハロース 3 時間曝露後における c-Jun/JunB の発現量低下は、プロテアソーム阻害剤 MG132 存在下において認められなかったことから、トレハロースは c-Jun/JunB のプロテアソーム分解を促進することが示唆された。c-Jun/JunB を含む転写因子複合体 AP-1 は AKT 遺伝子のプロモーター領域に結合し、その mRNA 及びタンパク質発現を正に制御することが報告されている。しかし、本研究において、c-Jun/JunB 過剰発現によるトレハロース誘発 Akt タンパク質発現量低下の抑制は認められなかった。そのため、トレハロース誘発 Akt 発現量低下における c-Jun/JunB 発現量低下の寄与は小さいことが予想された。</p> <p>以上の結果から、本論文は、1) トレハロースが Akt の mRNA 及び総タンパク質の発現量低下を引き起こすこと、2) トレハロースが転写因子複合体 AP-1 の構成因子 c-Jun/JunB のプロテアソーム分解を促進することを明らかにした。今後、トレハロース誘発 Akt 発現量低下のメカニズムや Akt 活性低下を介した ALP 機能亢進との関連性が明らかになれば、ALP 関連疾患の治療戦略開発の一助となることが期待される。また、トレハロースによる c-Jun/JunB 発現</p>				

量低下がもたらす細胞内影響を明らかにすることは、トレハロースの作用を理解するうえで重要であると考えられる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が梅田香苗に博士（薬学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。