



神経細胞内の異常なリソソームとオートファゴソームの関わりについての遺伝学的研究

こいけ まさと
小池 正人

順天堂大学 医学部 神経生物学・形態学講座 教授

Web page: http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/shinkei_kozo/

研究概要

神経細胞内の異常なリソソームとオートファゴソームの関わりについて以下のモデルにおいて遺伝学的な検討を行う。

①カテプシン D が欠損した異常なリソソームのオートファジーによる処理機構

神経性セロイドリポフスチン蓄積症のモデルであるカテプシン D (CD) 欠損マウスにて GROD (granular osmiophilic deposits) という分解されない基質を含む異常なリソソームが表面のユビキチン化を経てオートファゴソームで取り囲まれるが、その機構は不明である。そこで、CD 欠損マウスより調整した GROD の分画を用いて、ユビキチン化タンパク質の同定を試みる。また、p62/Nbr1 による GROD の更なる修飾の意義についての遺伝学的検討を行うため CD 単独欠損、CD/p62、Nbr1/CD ダブル、p62/Nbr1/CD トリプルノックアウトマウスにおけるオートファゴソームによる GROD 処理を定量的に比較検討する。

②神経細胞における p18(LAMTOR1) の役割についての検討

p18(LAMTOR1) は後期エンドソームおよび成熟したリソソームに特異的に局在し、mTORC1 をリソソーム表面にリクルートして活性化するために必須であることが判明したが、神経系における役割は不明である。そこで、p18 コンディショナルノックアウトマウスを用いて神経組織、プルキンエ細胞特異的 p18 欠損マウスを作成 / 解析する。

代表論文

1. Koike, M.*, Tanida, I.*, Nanao, T., Tada, N., Iwata, J., Ueno, T., Kominami, E., Uchiyama, Y. Enrichment of GABARAP relative to LC3 in the axonal initial segments of neurons. *PLoS One* 8(5):e63568, 2013. (*These authors contributed equally to this work)
2. Koike, M., Shibata, M., Ezaki, J., Peters, C., Saftig, P., Kominami, E., Uchiyama, Y. Differences in expression patterns of cathepsin C/dipeptidyl peptidase I in normal, pathological and aged mouse central nervous system. *Eur. J. Neurosci.* 37(5):816-20, 2013.
3. Nada, S.*, Hondo, A. *, Kasai, A. *, Koike, M.*, Saito, K., Uchiyama, Y., Okada, M. The novel lipid raft adaptor p18 controls endosome dynamics by anchoring the MEK-ERK pathway to late endosomes. *EMBO J.* 28(5): 477-89; 2009. (*These authors contributed equally to this work)

キーワード

オートファジー
リソソーム
カテプシン
ユビキチン
p62

p18(LAMTOR1)
mTORC1