



Title	ER stress decreases exosome production through adiponectin/T-cadherin-dependent and - independent pathways
Author(s)	福岡, 啓太
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101474">https://hdl.handle.net/11094/101474</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	福岡 啓太
論文題名 Title	ER stress decreases exosome production through adiponectin/T-cadherin-dependent and -independent pathways (ERストレスはアディポネクチン/Tカドヘリン依存的及び非依存的な経路を介してエクソソームの産生を減少させる)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>T-カドヘリン(T-cad)は心筋や骨格筋、血管内皮で発現するGPIアンカー型蛋白である。これまでの研究で、T-cadは脂肪由来分泌因子であるアディポネクチン(APN)と特異的に結合すること、さらにT-cadとAPNの相互作用はエクソソーム産生を促進し、様々な臓器保護作用を担っていることを報告してきた1, 2, 3, 4)。一方、T-cadの発現調節機構についてはほとんど解明されていない。T-cadをコードする遺伝子翻訳領域にはInositol-Requiring Enzyme 1 alpha (IRE1<math>\alpha</math>)に認識、切断される配列が存在していることを見出した。IRE1<math>\alpha</math>はERストレス下で活性化することが知られている。そこでERストレス下では、T-cadをコードするmRNAはIRE1<math>\alpha</math>による切断・分解を受けるという仮説を立て、仮説の検証を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>F2細胞、T-cad過剰発現HEK293T細胞に対し、ERストレスを惹起する各種薬剤を添加した後、上清及び細胞を回収した。細胞からRNAあるいはタンパクを抽出し、それぞれqPCR、ウエスタンブロッティングでT-cadの発現量を解析した。また、上清から超遠心法でエクソソームを粗精製し、ウエスタンブロッティングでエクソソーム産生量を解析した。その結果、各種薬剤でERストレスを惹起させた細胞ではT-cad発現量がタンパクレベル、mRNAレベルで低下していた。T-cad発現低下はIRE1<math>\alpha</math>のRNase活性の阻害によってレスキューされた。さらに、IRE1<math>\alpha</math>の過剰発現によってT-cadの発現量は有意に低下した。また、ERストレスを惹起させた細胞ではエクソソームの産生量も低下していた。ERストレス下ではT-cad以外のエクソソーム産生に重要な遺伝子の発現も抑制されている可能性を考え、RNA-seqを行った。その結果、IRE1<math>\alpha</math>の活性化とともにT-cad発現の低下は見られたが、T-cad以外のエクソソーム関連遺伝子の発現低下は見られなかった。IRE1<math>\alpha</math>の活性化によってIFN経路の活性化がみられた。この結果から、ERストレス下でのエクソソーム産生抑制はウイルスの感染拡大防止として機能しうる可能性が考えられた。細胞にpoly(I:C)を導入することでdsRNAウイルスの感染を模倣したところ、T-cadの発現低下とともにエクソソームの産生低下が認められた。最後に、マウスにERストレスを惹起させたところ、肝臓でERストレスが惹起している条件で血中エクソソーム量はほとんど消失した。これらの結果から、ERストレス下ではT-cadの発現がIRE1<math>\alpha</math>によって抑制されていること、また、ERストレス下ではエクソソーム産生が低下していることを本研究より明らかにした。ERストレス下でのエクソソーム産生低下は周囲の細胞へのストレスの伝播を低減していることが想定された。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>ERストレスはT-cadの発現抑制などの複合的なメカニズムによってエクソソーム産生を抑制する。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		福岡 啓太	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	下村 啓一 署 名
	副 査	大阪大学教授	島田 昌一 署 名
	副 査	大阪大学教授	猪俣 善隆 署 名

## 論文審査の結果の要旨

T-cadherin (T-cad)は血管内皮や体性幹細胞に発現するタンパクである。T-cadはAdiponectinとの相互作用を介し、細胞外小胞の一種であるエクソソーム (exo) の産生を促進、臓器保護作用などに寄与する。一方で、T-cadの発現制御機構についてはほとんど解明されていない。本研究ではT-cadの発現が小胞体ストレス下において inositol-requiring enzyme 1 alpha依存的に抑制されること、小胞体ストレス下ではexo産生も抑制されることを明らかにした。本研究ではこれまで明らかにされてこなかったストレス下でのT-cad発現制御機構及びexo産生制御機構について、その一端を解明した。ストレス下でexo産生が減少することはストレスを惹起した細胞がストレスの周辺への伝播を抑制するうえで有益であると考えられる。以上の研究は医学の発展に寄与するものであり、博士（医学）の学位授与に値する。