



Title	Unfolded protein response is activated in Krabbe disease in a manner dependent on the mutation type
Author(s)	宮奈, 香
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72181
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 菅原(宮奈)香			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主査	大阪大学教授	大 園 忠 一
	副査	大阪大学教授	谷 比 雅 子
	副査	大阪大学教授	佐 藤 真

論文審査の結果の要旨

クラッペ病の原因酵素GALCの前駆体は小胞体で合成されたのちにリソソームへ輸送されプロセッシングを受けて活性を生じるが、変異GALCはその多くが前駆体のまま小胞体やゴルジ体にとどまることが報告されている。一部のリソソーム病では小胞体ストレス応答の活性化と病態との関連が示唆されており、Krabbe病において検討を行った。

小胞体ストレス応答の代表的な経路であるPERK経路(*CHOP*)、ATF6経路(*ATF6*)、IRE1経路(*XBPI-s*)、小胞体シャペロン・逆輸送経路(*HERPUD1*)を検討し、乳児期発症患者で*CHOP*、*ATF6*、*XBPI-s*、*HERPUD1*の発現増加を認め、変異GALCの逆輸送、転写抑制、アポトーシスの促進が複合的に起きていることが示唆されたが、成人発症患者では*CHOP*のみ発現増加を認め、アポトーシスの促進のみが生じていることが示唆された。

Krabbe病では小胞体ストレス応答が重症度に関与している可能性を示したことは、治療的介入の可能性を示唆しており、この機序解明の新規性から申請者は博士(医学)の学位授与に値する。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	苛原（宮奈） 香
論文題名 Title	Unfolded protein response is activated in Krabbe disease in a manner dependent on the mutation type (Krabbe病の病態における小胞体ストレス応答の活性化は、その変異によって異なる様式を呈する。)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 Krabbe病はリソソーム病の一種でありgalactocerebrosidase (GALC)の欠損が原因である。中枢および末梢の神経障害をきたすがその機序はいまだに不明であり、根治的治療法も定まっていない。近年、一部のリソソーム病では小胞体ストレス応答の活性化が認められ、病態との関連が示唆されている。GALCも他のリソソーム酵素と同様に小胞体で合成されたのちにリソソームへ輸送され活性を生じるが、変異GALCは小胞体などに蓄積することが報告されている。Krabbe病における小胞体ストレス応答の活性化について解析を行い、治療へ利用できる知見について検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Krabbe 病変異を導入した COS-7 細胞および Krabbe 病患者の皮膚線維芽細胞を用いて、小胞体ストレス応答の代表的な経路である PERK 経路(<i>CHOP</i>)、ATF6 経路(<i>ATF6</i>)、IRE1 経路(<i>XBPI-s</i>)、小胞体シャペロン・逆輸送経路(<i>HERPUD1</i>)の活性化について、PT-RCP およびスプライシング率の計算を用いて検討した。乳児期発症型の T652P 変異を導入した COS-7 細胞で <i>CHOP</i>、<i>ATF6</i>、<i>XBPI-s</i>、<i>HERPUD1</i> の発現が増加しそれぞれ PERK 経路、ATF6 経路、IRE1 経路および逆輸送経路の活性化を示唆したが、成人型変異ではいずれの増加も認めなかった。乳児期発症患者の皮膚線維芽細胞でも <i>CHOP</i>、<i>ATF6</i>、<i>XBPI-s</i>、<i>HERPUD1</i> の発現増加を認める一方で成人発症患者では <i>CHOP</i> のみで発現増加を認めた。 〔総 括(Conclusion)〕 Krabbe 病では小胞体ストレス応答が重症度に関与している可能性が示唆された。治療的介入への応用については今後の課題である。	