

博士論文要約

メダカにおける飢餓誘導性脂肪肝発症ならびに レトロトランスロコン構成因子欠失による発症促進の分子機構解析

池田 知世

分泌タンパク質や膜タンパク質は、小胞体で小胞体シャペロンタンパク質の介助を受けながら正しい立体構造に折り畳まれ成熟する。正しい立体構造を取れなかった構造異常タンパク質は、出芽酵母から高等動物まで保存された機構である小胞体関連分解により処分される。小胞体関連分解において、タンパク質は小胞体膜に局在する逆向き輸送チャネル(レトロトランスロコン)を介して細胞質側に送り出され、ユビキチン・プロテアソーム系により分解される。哺乳類においてレトロトランスロコンを構成する主要な因子は、酵母 Hrd1 のホモログである HRD1 と gp78、HRD1 のパートナータンパク質である SEL1L であり、それぞれの遺伝子破壊マウスでの解析から小胞体関連分解がマウスの正常な発生に重要であることが明らかになっている。本研究ではモデル生物としてメダカを導入し、レトロトランスロコン構成因子の生理的な機能を明らかにすることを目的とした。

第一章 メダカ稚魚における飢餓誘導性脂肪肝の分子機構解析

孵化したメダカ稚魚を低栄養条件で飼育すると、孵化後 7 日目には肝臓が黒くなり中性脂肪が蓄積するという変化に着目した。栄養存在下または非存在下で飼育した稚魚から得た肝臓を用いてプロテオミクス解析を実施し、飢餓により誘導される脂肪肝の発症メカニズムを解析した。脂肪酸の β 酸化上昇、トリグリセロール合成上昇、コレステロール合成低下、コレステロールやトリグリセリドの輸送低下が明らかになり、これらの要因により肝臓にトリグリセリドが蓄積することが示唆された。

第二章 レトロトランスロコン構成因子欠失による飢餓誘導性脂肪肝発症促進の分子機構解析

レトロトランスロコン構成因子である HRD1、SEL1L、gp78 の遺伝子破壊メダカをそれぞれ作出した。それらの遺伝子破壊メダカは致死とはならず、いずれも成魚まで生育した。樹立したメダカ培養細胞を用いて小胞体関連分解モデル

タンパク質の分解速度を調べた結果、メダカ HRD1、SEL1L、gp78 は小胞体関連分解において哺乳類と同等の機能を備えていることが示唆され、分解基質に応じて寄与する因子が異なることが明らかになった。さらに飢餓誘導性の脂肪肝発症に着目した解析から HRD1、SEL1L、gp78 が肝臓恒常性の維持に必要であることを明らかにし、HRD1 と gp78 のメダカ肝臓恒常性における機能重複が示唆された。以上の解析より、レトロトランスロコン構成因子の機能的な冗長性、協調性についての知見を得た。