

PRESS RELEASE (2024/05/09)

糖飢餓でリソソーム機能が低下するメカニズムを発見

～リソソーム関連疾患の病態把握への期待～

ポイント

- ① リソソーム(※1)はオートファジー(※2)の中心器官であり、飢餓状態に対応しています。リソソームの機能不全は様々な疾患の原因となっています。
- ② 本研究ではリソソーム機能が糖飢餓を含む栄養飢餓でどのように働き、機能を維持しているのかについて調べ明らかにしました。
- ③ リソソーム表面に存在している解糖系酵素(※3)がリソソーム機能を維持しているため、糖飢餓ではリソソーム機能低下が引き起こされます。一方、アミノ酸飢餓など他の飢餓ではリソソーム機能低下が起こりませんでした。

概要

リソソームはオートファジーの中心器官であり、栄養飢餓状態で異化反応を促進し、エネルギーを産生します。

本研究では、リソソームが糖飢餓を含む飢餓状態で機能がどのように変化するか、また機能維持のメカニズムを調べ解明しました。

九州大学大学院医学研究院保健学部門検査技術科学分野の内海健 教授（責任著者）、八木美佳子 助教、同院臨床検査医学分野の國崎祐哉 教授、康東天 名誉教授、同院脳神経外科の吉本幸司 教授、学術研究員の三木健嗣（筆頭著者）らの研究チームは、糖飢餓状態ではリソソーム機能は実は低下すること、その機序としてリソソームの膜上には解糖系酵素が存在しており、それらの酵素がリソソーム機能を維持しているため、糖飢餓ではリソソーム機能が維持できず機能障害を起こすことを明らかにしました。さらに、そのメカニズムを調べるため経時変化も解析しリソソーム機能が低下した後に鉄のトランスポーターの機能が低下することでリソソームに鉄が蓄積し、鉄による細胞死（フェロトーシス）(※4)を起こすことを発見しました。一方、アミノ酸飢餓ではリソソーム機能低下は起きず、リソソーム機能維持において糖が必要であることを証明しました。

今回の研究はリソソームの膜上にどのような蛋白がいるか明らかにしており、あらゆる飢餓状態とリソソーム機能の関連についても調べた研究になります。その中でリソソーム機能維持には糖が重要であることがわかりました。リソソーム機能低下はリソソーム病など様々な病態と関連しており、今後様々な疾患におけるリソソームの糖環境について検討することで、リソソーム関連疾患の治療介入に繋がる可能性が示唆されます。それ故、当研究は今後リソソーム病の治療法開発へ大きく貢献するものと考えられます。

本研究成果は国際学術誌「iScience」に2024年4月29日（月）（日本時間）に掲載されました。

【研究の背景と経緯】

あらゆる疾患の背景に飢餓状態が存在します。飢餓状態に対応するために生体では異化反応(オートファジー)によりエネルギーを産生します。異化反応の場となるのはリソソームで生体にとっては必要な器官です。例えば、リソソーム機能障害はアルツハイマー病などで報告されております。我々は様々な疾患の背景にリソソーム機能障害があると考えており、リソソーム機能障害のメカニズムを明らかにすることがリソソーム関連疾患の治療につながると考えています。

リソソームがどのように飢餓状態に対応しているか、リソソームの機能維持をどのようにしているかについては十分にわかっておりません。そのため、今回糖飢餓状態においてリソソーム機能がどのような影響を受けるか、またその機序を明らかにすることを目的に研究を進めました。

【研究の内容と成果】

あらゆる細胞を糖飢餓の培養条件で培養すると図 1, 2 のようにリソソーム機能に関わる蛋白は発現が低下しリソソームの活性が低下していました。さらにリソソームで鉄が貯まること、フェロトシスが起きていることを明らかにしました。

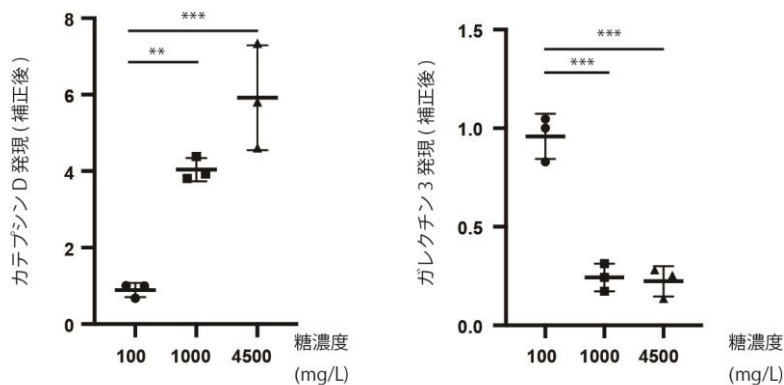


図 1 糖飢餓状態ではリソソーム機能を示す蛋白(カテプシン D)の発現が低下し、リソソーム損傷を示す蛋白(ガレクチン 3)の発現が増加していた

リソソーム機能を評価した

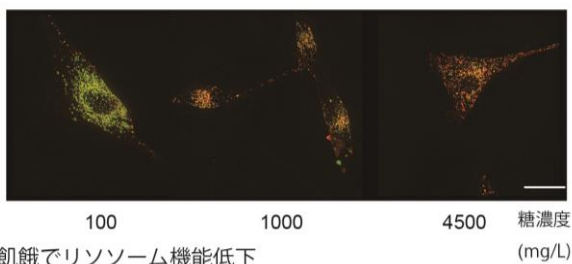
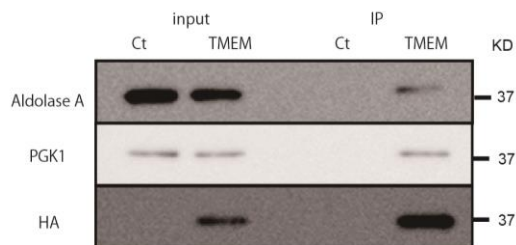


図 2 リソソーム機能を評価すると(赤色が強い方がリソソーム機能が維持されている)糖飢餓ではリソソーム機能が低下していた

その原因として解糖系酵素がリソソーム膜に存在していることを想定し、リソソーム膜を抽出し解析したところ想定どおりリソソーム膜上に解糖系酵素がいることがわかりました。



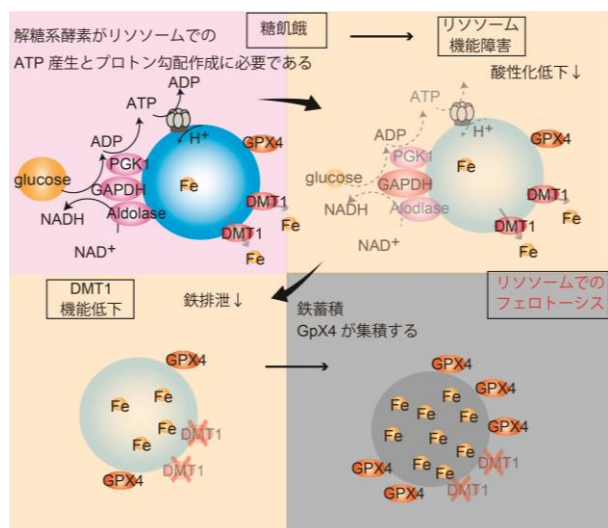
リソソーム蛋白で免疫沈降をすると
解糖系酵素が付いてくる

図 3 リソソーム蛋白で免疫沈降を行うと解糖系酵素の発現が確認できた

【今後の展開】

本研究で重要なところは、これまで明らかでなかったリソソーム機能維持のメカニズムを明らかにした点です。リソソームが異化反応における重要器官であることは知られていましたがどのように飢餓状態に対応しているかは分かっていませんでした。リソソーム疾患における酵素補充療法が一部のリソソーム疾患における治療として用いられていますが、リソソームの糖環境を改善させることでより効果的な治療が行えることが示唆されます。今後リソソーム関連疾患の生体内リソソームの糖環境について検証し、新しい有望な治療法となることが期待できます。

【参考図】



リソソーム膜上には解糖系酵素が存在しており、リソソーム膜上でATP産生とプロトン勾配(※5)を作成しています。そのため、リソソームが糖飢餓に置かれるとATP産生やプロトン勾配が作成できずリソソーム機能が低下します。その後、リソソーム膜上にあるDMT1(※6)という鉄を排泄するトランスポーターが機能低下を起こし鉄が排泄できなくなるためリソソーム内に鉄が蓄積します。鉄が蓄積したことで最終的にフェロトーシスを起こします。また、フェロトーシスに対して細胞保護的に働くGpX4がリソソーム膜上に集まるものの代償できず、結局細胞死を起こします。

【用語解説】

(※1) リソソーム

細胞内で様々な物質を分解する細胞内小器官である。

(※2) オートファジー

飢餓などに対応して自己成分を分解しエネルギーを産生します。

(※3) 解糖系酵素

グルコースを分解し、グルコースに含まれるエネルギーを産生する代謝経路を解糖系と言います。その経路に関わる酵素を解糖系酵素と呼びます。

(※4) フェロトーシス

細胞内自由鉄を触媒として過酸化脂質の蓄積により引き起こされる細胞死である。

(※5) プロトン勾配

プロトン(H⁺)の流れを利用してエネルギーを産生し、そのために作る電氣的流れの事です。

(※6) DMT1

リソソームから鉄を排泄する輸送体の事です。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP20H00530, JP21K11678, JP22H03537, JP23K18217)、Grant of the Clinical Research Promotion Foundation, Fukuoka Public Health Promotion Organization Cancer Research Fund の助成を受けたものです。九州大学大学院医学研究院附属ヒト疾患モデルセンター 教育・研究支援センターに技術的なサポートを頂きました (白石晃明基礎医学研究基金は同センター運営費の一部を助成しています)。

【論文情報】

掲載誌：iScience

タイトル：Glucose starvation causes ferroptosis-mediated lysosomal dysfunction

著者名：Kenji Miki, Mikako Yagi, Dongchon Kang, Yuya Kunisaki, Koji Yoshimoto, Takeshi Uchiiumi

D O I : <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109735>

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院医学研究院 保健学部門 検査技術科学分野 教授 内海健 (うちうみ たけし)

TEL : 092-642-5750 FAX : 092-642-5752

Mail : uchiumi.takeshi.008@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp