

22PO-am213

線虫の腸細胞オルガネラで認められる複屈折性に対する p97 コファクターの関与
○丹治 貴博¹, 柏山 舞¹, 前原 京香¹, 錦織 健児¹, 白石 博久¹, 大橋 綾子¹ (¹岩手医大薬)

線虫 (*Caenorhabditis elegans*) において栄養吸収や生体分子の代謝などを行う多機能細胞である腸細胞は、複数種類の顆粒状オルガネラ (腸内顆粒) で満たされている。我々は、腸内顆粒の形成に関与する遺伝子を探索する過程で、p97 のホモログ遺伝子の発現を RNA 干渉 (RNAi) により抑制することで、通常酸性のリソソーム様腸内顆粒の一部で認められる複屈折性が、顕著に増強することを見出した (丹治他、第 56 回日本薬学会東北支部大会)。p97 には多くのコファクター (相互作用因子) が存在し、これらと協調することでユビキチン化タンパク質の分解などの多様な細胞機能を担うことから、これらコファクターの遺伝子変異や発現抑制が腸内顆粒の複屈折性に与える影響を解析した。

線虫の p97 コファクターホモログについて、その遺伝子変異個体 (9 遺伝子 11 変異体) 及び RNAi 個体 (15 遺伝子) を偏光観察した。その結果、p37 のホモログである UBXM-2 の遺伝子変異体 (*ubxm-2(ok1942)*) 及び N-グリコナーゼ活性を持つ PNG-1 の遺伝子変異体 (*png-1(cy9)*, *png-1(ok1654)*) において、複屈折性の腸内顆粒が増加することが明らかになった。また、*ubxm-2* と *png-1* の二重変異体の表現型が単変異体と比較して重篤化しなかったことから、両遺伝子が同経路で複屈折顆粒の蓄積阻害に働くと考えられた。

個体レベルで細胞内の観察が容易な線虫の腸細胞をモデルとして、p97 の機能抑制による物質の異常蓄積機構を解明することにより、ヒトにおいて p97 遺伝子変異を原因とする多系統たんぱく質症の発症機序の解明に寄与することが期待される。