

# 22PO-am212

p97/VCP ホモログの RNAi で線虫腸細胞内に生じる複屈折顆粒異常蓄積に対するエンドサイトーシス関連遺伝子変異の影響

○白石 博久<sup>1</sup>, 加藤 香穂<sup>1</sup>, 梅村 美美子<sup>1</sup>, 八重樫 真結<sup>1</sup>, 錦織 健児<sup>1</sup>, 丹治 貴博<sup>1</sup>, 大橋 綾子<sup>1</sup> (<sup>1</sup>岩手医大薬)

【背景と目的】我々は、線虫 (*Caenorhabditis elegans*) を用いて、腸細胞質内に形成される種々の球状オルガネラの生理応答に着目した研究を行っている。その過程で、分子シャペロン p97/VCP の線虫ホモログ (*cdc-48.1*, *cdc-48.2*) の RNAi による発現抑制によって、栄養貯蔵系オルガネラの減少とともに、偏光観察下で複屈折性の光学的特性を有する極めて特徴的な異常オルガネラ (複屈折性異常顆粒) の蓄積が誘導されることを見出した。ヒト VCP/p97 の遺伝子変異は、異常タンパク質の凝集・蓄積が原因と推測される数々の遺伝性疾患 (多系統蛋白質症) との関連が報告されている。今回、線虫の複屈折性異常顆粒蓄積におけるエンドサイトーシス関連小胞輸送系の役割を明らかにする目的で、変異体を用いた解析を行った。

【方法】後期エンドソームマーカーである RAB-7 の変異体 *rab-7(ok511)* に対し、1 齢幼虫時から *cdc-48.1*、および *cdc-48.2* の feeding RNAi を施し、成虫となる 3 日後に観察した。更に、エンドサイトーシス経路の異常を示す複数の遺伝子欠損変異体について、同様に *cdc-48.2* RNAi を行い、複屈折性異常顆粒の蓄積に対する影響を観察した。

【結果と考察】*rab-7(ok511)* 変異体に対する *cdc-48.1* RNAi、および *cdc-48.2* RNAi では、野生型線虫に対する RNAi と異なり、複屈折顆粒の増加、凝集、肥大化が観察されなかった。*rab-7* 変異は、複屈折顆粒の通常形成には殆ど影響がないことから、*cdc-48.1*、*cdc-48.2* の機能不全に伴う複屈折異常顆粒の蓄積を抑制したと考えられる。更に、エンドサイトーシス経路の異常を示す複数の遺伝子欠損変異体を用いて解析した結果、*rab-7(ok511)* 同様、後期エンドソーム～リソソーム経路の異常を示す変異体の中に、複屈折異常顆粒の蓄積を抑制、もしくは増強する候補を見出した。