

Studies on the cellular pathobiology of L-serine deficiency

濱野, 桃子

<https://hdl.handle.net/2324/2236300>

出版情報 : 九州大学, 2018, 博士 (農学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (3)

氏 名 : 濱野桃子

論文題名 : Studies on the cellular pathobiology of L-serine deficiency
(L-セリン欠乏による細胞病理生物学に関する研究)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

非必須アミノ酸の一種であるセリンは解糖系中間体である 3-ホスホグリセリン酸から 3 段階の酵素反応を経て生合成される。我々はセリン合成主要経路の第 1 段階を触媒する 3-ホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼ (*Phgdh*) を遺伝子欠損させたマウスの解析から、胚発生期の内在的な L-セリン合成が神経系の分化形成だけでなく、組織発達全般に必要であることを見出してきた。また、2 型糖尿病や肥満患者では血中セリン濃度が有意に低下していることや、精神疾患の中で発症頻度の高い統合失調症、非アルコール性脂肪性肝炎の原因としてセリン合成系酵素の発現低下が報告されており、セリン欠乏と複数の病態との関連が推察される。内在性セリン合成の意義解明とセリン欠乏が組織や細胞への損傷を示す分子メカニズムを解明することは、これら疾患の予防と治療に有用であるといえる。そこで、細胞及び分子レベルでのセリン欠乏応答の解明を目的として、*Phgdh* KO 胚から線維芽細胞 (Mouse Embryonic Fibroblast ; KO-MEF) を樹立し、セリン欠乏が惹起するストレス応答経路を明らかにすることを目的とし、検討を行った。

KO-MEF をセリン制限条件で培養した後にマイクロアレイ解析を行い、得られた遺伝子プロファイルをパスウェイ解析及び Gene ontology 解析した。その結果、セリン欠乏時にはアポトーシスシグナルが最も活性化すること、また、細胞死シグナルやアミノ酸欠乏により活性化する統合ストレス経路が活性化することが分かった。次いで、マイクロアレイ解析結果から、セリン制限条件では細胞内レドックスを制御し酸化ストレスに応答して発現が上昇する Thioredoxin-interacting protein (Txnip) や、炎症反応を惹起するプロスタグランジンを産生する酵素である Cyclooxygenase-2(COX-2)の遺伝子が発現上昇することを見いだした。さらに、セリン制限条件での長時間培養により死細胞が増加する知見を踏まえ、細胞内セリン欠乏は酸化ストレスを惹起するのか、さらに、酸化ストレスが細胞死を誘導する経路として炎症反応に着目し、その関連を解析した。セリン制限条件で培養した KO-MEF では細胞内レドックス制御を担うグルタチオン総量の有意な減少と、細胞内活性酸素種指標となる H_2O_2 産生陽性細胞の割合の有意な増加が確認された。さらに、抗酸化剤である N-acetylcysteine (NAC) を添加するとセリン欠乏により誘導される 2 遺伝子の発現と細胞死が有意に抑制された。

以上の結果から、細胞内セリン欠乏はグルタチオンの減少を介して細胞内活性酸素種の産生及び酸化ストレス脆弱性を惹起し、炎症反応を活性化する遺伝子の発現誘導とアポトーシスシグナルを活性化することが分かり、内在性セリン合成は細胞内レドックス制御及び炎症反応惹起の抑制に重要であること、セリン欠乏が炎症反応や細胞死を介した病態悪化に関与する分子メカニズムの一端を明らかにした。