

Altered fatty acid distribution in lysosome-associated membrane protein-2 deficient mice

徐, 梓茗

<https://hdl.handle.net/2324/7363640>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : ©2024 The Authors. Published by Elsevier B.V.



(別紙様式2)

氏名	徐 梓茗
論文名	Altered fatty acid distribution in lysosome-associated membrane protein-2 deficient mice (リソソーム関連膜タンパク質-2欠損マウスにおける脂肪酸分布の変化)
論文調査委員	主査 九州大学生体防御医学研究所 教授 馬場 健史 副査 九州大学 教授 森下 英晃 副査 九州大学 教授 磯部 紀子

論文審査の結果の要旨

ライソソーム関連膜タンパク質-2 (LAMP2) の欠損は、ヒト・ダノン病の原因となり、オートファジーとライソソームの形成を調節する上で重要な役割を担っているため、ライソソーム機能不全症とみなされる。LAMP2欠損マウスは、心筋症、精神遅滞、網膜症など、ダノン病の患者で観察されるものと同様のさまざまな症状を示す。その病状は、エネルギー代謝の変化と脂質調節異常を伴うと考えられているが、LAMP2欠損マウスのリピドームプロファイルは調査されていない。本研究では、液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて、LAMP2 KOマウスの肝臓、血漿、網膜などの組織における脂質変化を調査した。その結果、3ヶ月および6ヶ月のLAMP2 KOマウスの肝臓組織において、遊離脂肪酸 (FFA) レベルが有意に増加し、トリグリセリド (TG) レベルが減少していることが明らかになった。6ヶ月齢のLAMP2 KOマウスの肝臓では、ホスファチジルコリン (PC) およびホスファチジルエタノールアミン (PE) が有意に減少した。同様に、LAMP2 KOマウスの血漿TGおよびPC/PEレベルも減少した。一方、血漿FFAレベルはLAMP2 KOマウスで有意に低下した。網膜FFAレベルはLAMP2 KOマウスで上昇し、6ヶ月齢ではPC/PEが部分的に減少した。すなわち、FFAレベルはいくつかの組織で上昇したが、LAMP2 KOマウスの血漿では上昇しなかった。これは、末梢組織においてFFAがエネルギー源として消費されている可能性を示唆している。また、TGとPC/PEの枯渇は加齢とともに加速し、根底に年齢依存性のエネルギー危機状態があることを示唆した。申請者らの研究結果は、LAMP2欠損マウスにおける脂肪酸分布の異常を明らかにし、ダノン病の病理に関する新たなメカニズム的洞察を提供している。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。