

ATP1A3 regulates protein synthesis for mitochondrial stability under heat stress

藤井, 史彦

<https://hdl.handle.net/2324/7363684>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International



(別紙様式2)

氏 名	藤井 史彦
論 文 名	ATP1A3 regulates protein synthesis for mitochondrial stability under heat stress (ATP1A3は熱ストレス下におけるミトコンドリア安定性のためにタンパク質合成を制御する)
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 神吉 智丈 副 査 九州大学 教授 磯部 紀子 副 査 九州大学 教授 久場 敬司

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ATP1A3はNa⁺/K⁺-ATPaseの α 3サブユニットをコードする遺伝子である。ATP1A3の病的バリエントは、小児交互性片麻痺(AHC)およびその類縁疾患を引き起こす。Na⁺/K⁺-ATPaseのイオンポンプの機能異常は臨床表現型と関連する。しかしながら、AHC患者の症状がストレス時に増悪する原因として、さらに付加的な機序が関与しているかどうかは不明である。申請者は、マウス神経芽腫細胞株Neuro2a内でATP1A3の細胞質内ループ(ICL)が、

(Eif4g1にコードされる) Eif4g、Pabpc1および(Fmr1にコードされる) FmrpなどのRNA結合タンパク質群と相互作用することを報告する。またNeuro2a細胞において、siRNAを用いてAtp1a3の発現を抑制させた場合、およびヒトATP1A3-ICL p. R756Cバリエントを異所性に発現させた場合、いずれも(Rps6によってコードされる)リボソームタンパク質S6の過剰なリン酸化をもたらし、熱ストレスに対する感受性を増加させた。これらの知見と一致するように、p. R756Cバリエントを有する患者由来の人工多能性幹細胞(iPS細胞)は、健常者由来iPS細胞と比較し、熱ストレスに対して脆弱であった。患者由来iPS細胞から誘導された神経細胞は、健常者由来iPS細胞から誘導された神経細胞よりもATP刺激に対するカルシウム流入量が少なかった。これらのデータは、様々なATP1A3関連疾患の中でp. R756Cバリエントを持つ患者では、進行する症状と発達退行といった臨床表現型に、効率の低いタンパク質合成が寄与することを示している。

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。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。