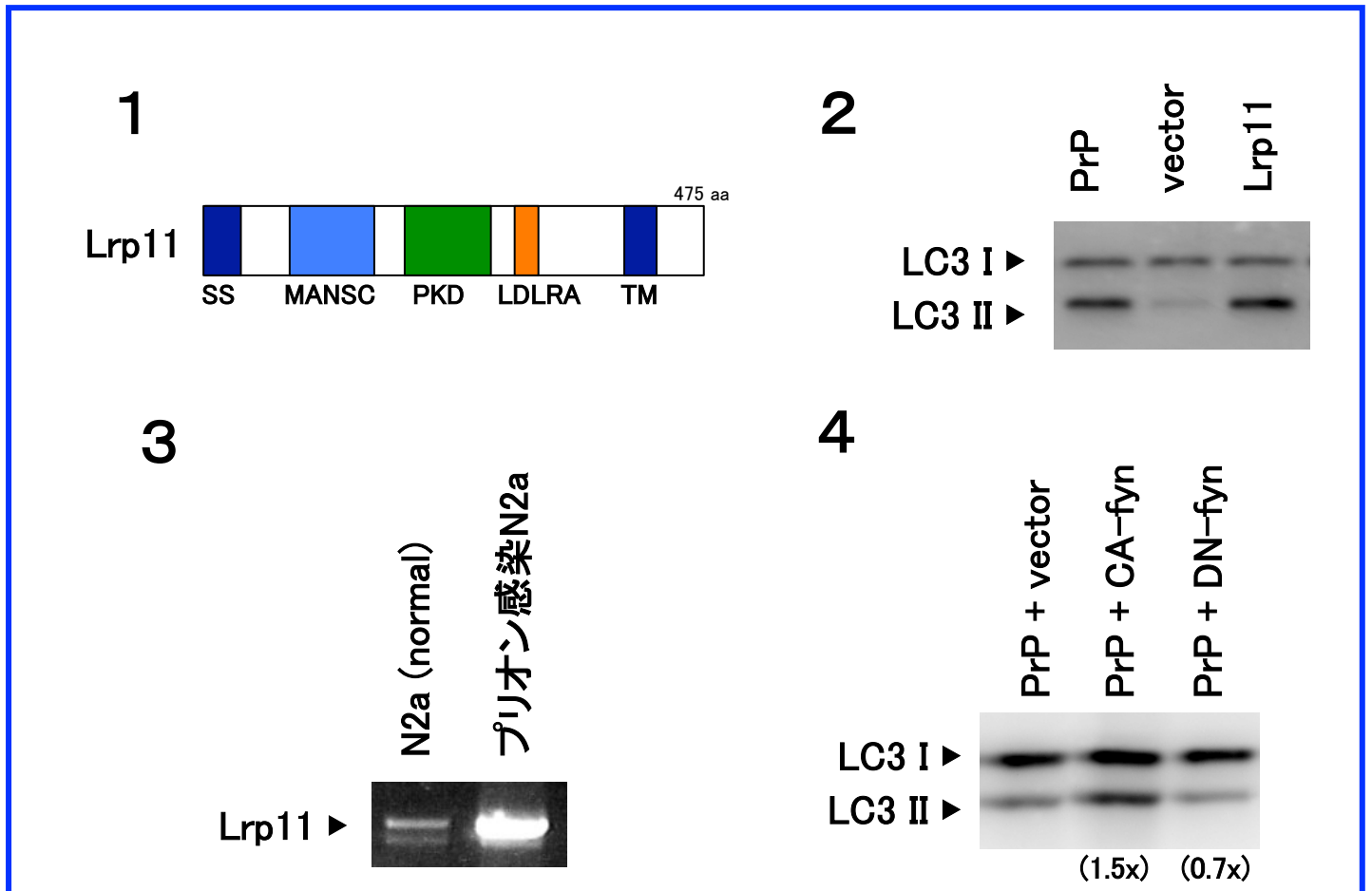


プリオン感染によるオートファジー活性化のメカニズム

研究分担者: 徳島大学疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門 坂口末廣



解説

1. Yeast two-hybrid法を用いて、PrP結合分子としてLow density lipoprotein-related protein 11 (Lrp11)を同定した。SS, signal sequence; MANSC, motif at N terminus with seven cysteines; PKD, polycystic kidney disease domain; LDLRA, LDL receptor class A; TM, transmembrane domain.
2. HEK293T細胞にPrPをトランスフェクションすると、オートファジーの活性マーカーであるLC3 IIのシグナルが増強していた。Lrp11をトランスフェクションすると、同様なLC3 IIの活性化が認められた。
3. プリオン感染により、Lrp11の遺伝子発現が上昇した。
4. PrPにより活性化されたオートファジーは、ドミナントネガティブ型のFyn (DN-Fyn)により抑制された(～0.7倍)。逆に、活性型Fyn (CA-fyn)はオートファジーをさらに活性化した(～1.5倍)。

まとめ

PrPはLrp11と結合し、Fynの活性化を介して、オートファジーを活性化させる。プリオンが感染するとこの経路を活性化し、オートファジーを誘導する可能性が示唆された。