

# 論 文 要 旨

## Small-Vessel Vasculopathy Due to Aberrant Autophagy in LAMP-2 Deficiency

(ライソゾーム関連蛋白 LAMP-2 欠損に基づくオートファジー異常  
による小血管硬化の発症機序)

関西医科大学内科学第二講座

(指導: 塩島一朗教授)

Nguyen Thanh Huan

## 【はじめに】

ライソゾームは、細胞内外の様々な老廃物の消化を担う細胞内消化器官である。その機能異常は、神経、骨格筋などの組織に、異常な蓄積物の沈着と、細胞変性を来す。

*LAMP-2* 変異は、X-連鎖遺伝で *Danon* 病とも呼ばれ、心筋・骨格筋変性を主症状とし、虚血性冠動脈や脳動脈病変の合併は極めてまれで、病態機序は不明であった。

## 【研究目的】

*Danon* 病男児 16 歳の母親（ヘテロ接合保因者）が、心筋症と、偶然にも若年性脳梗塞（48 歳発症）とを合併していた。男児に脳血管異常は認めず。これらのことから、autophagy 異常は加齢と関連し、小型血管動脈硬化の促進因子となりえる、という仮説に至り、検証を試みた。

## 【方法】

1) マウスモデル表現型解析 母親（50 歳）の脳血管動脈硬化の発症機序を調べるため、*Danon* 病モデルである *Lamp-2* 遺伝子欠失マウスの、筋性血管（大腿動脈、脳動脈など）の血管平滑筋の光顕・電顕を観察し、平滑筋細胞の病理形態を調べた。

2) 培養細胞における遺伝子失活 *Lamp-2* 欠失の細胞内機能に与える影響を評価するために、培養平滑筋細胞を si-RNA 処理し、細胞形態や、呼吸活性などを調べた。

3) ヒト剖検組織病理 既報の *Danon* 親子例の剖検組織（脳、小血管）の病理像を解析した。

## 【結果】

加齢 KO マウス（9-24 ヶ月）の筋性血管平滑筋細胞は、増殖・肥大しており、autophagy 機能障害による細胞内空胞増多があり、一部の空胞内にはミトコンドリア断片が観察された（mitophagy の低下）。また培養平滑筋細胞において、siRNA を用いて *Lamp-2* 発現を抑制すると、ミトコンドリア分解低下による、ミトコンドリア断片化、活性酸素産生亢進、細胞増殖が見られ、生体内でみられた病態と合致していた。また他の既報 *Danon* 病患者の剖検例 2 例の病理標本（*Furuta A, Acta Neuropathol*, 2013）において、筋性小動脈（冠動脈、脳動脈、腎動脈など）に、血管平滑筋増生による血管硬化が存在することを、確認した。

## 【考察】

このように Autophagy 異常症の代表である *LAMP-2* 欠損症（*Danon* 病）とそのモデルマウスを組み合わせ、細胞内消化作用が、細胞内ミトコンドリア代謝の異常を介して、増殖性血管病変に関与することを、分子レベルで明かにした。

これらの結果、血管平滑筋の恒常性を維持するためには、細胞内 autophagy が健全に機能し、ミトコンドリアを始めとする老廃物を効率的に除去する必要があることが、明かになった。今後、autophagy やミトコンドリア機能を標的とした、新たな細動脈硬化抑制の治療法の開発につながると期待される。