

## Nguyen Thanh Huan 氏の学位審査結果の要旨

主査：木梨 達雄

副査：上野 博夫、湊 直樹

申請者は X 染色体連鎖遺伝病である Danon 病患者解析を行い、LAMP-2 遺伝子変異による小動脈の中膜肥厚と狭窄による虚血性病態に血管平滑筋細胞にオートファジー空胞蓄積が伴っていることに着目し、LAMP-2 欠損による病気発症のメカニズムを LAMP-2 欠損マウスおよび LAMP-2 ノックダウン脳血管細胞を用いて調べた。その結果、LAMP-2 がオートファジー空胞とリソソームとの融合に重要であること、LAMP-2 欠乏によって血管平滑筋細胞が収縮型から増殖型に変化し、ミトコンドリアの障害と活性酸素の増加が生じることを見出した。これまで Danon 病とオートファジーとの関連については指摘されていたが、その発症機序は原因不明であった。申請者の結果から LAMP-2 発現低下によってオートファジーによるミトコンドリアの分解障害と酸化ストレスの増加がおこり、血管平滑筋細胞の増殖がもたらされたことによる病態であることが示唆された。申請者は質問に対して的確に答え、学位に値すると判断された。