

氏 名	やす だ しん ご 保 田 真 吾
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2383 号
学位授与の日付	平成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科脳統御医科学系専攻
学位論文題目	Triggering of neuronal cell death by accumulation of activated SEK1 on nuclear polyglutamine aggregations in PML bodies. (PML bodies の核内ポリグルタミン凝集体に蓄積した活性化 SEK1 が引き起こす神経細胞死)
論文調査委員	(主 査) 教授 柴 崎 浩 教授 金子 武 嗣 教授 成 宮 周

論 文 内 容 の 要 旨

最近の分子遺伝学的な解析によって、ハンチントン舞踏病を代表とする 8 つの遺伝性神経変性疾患は、その原因遺伝子内の CAG リピートの異常な伸長によって引き起こされることが明らかになっている。

これまでに、遺伝性神経変性疾患 Machado-Joseph 病 (MJD) の原因遺伝子 MJD1 を同定し、MJD がハンチントン舞踏病 (HD) と同じく原因遺伝子内の CAG リピートの異常な伸長によって引き起こされることを明らかにした。さらに、伸長した CAG リピートから翻訳されるポリグルタミンを培養細胞にトランジエントトランスフェクション法で発現させると、核と細胞質の両方にポリグルタミンの凝集体が蓄積して、細胞がアポトーシスに陥ることを明らかにし、ポリグルタミンの重合が神経変性に重要な役割を果たしている可能性を示した。この結果と一致して、ポリグルタミンの核内凝集体はこれらの疾患の剖検脳やモデルマウスの神経細胞にも存在していた。

ポリグルタミンによって引き起こされる細胞死をさらに詳しく調べるために、培養神経細胞 PC12 に同調してポリグルタミンの発現を誘導させ、同調した細胞死を引き起こす神経細胞株を樹立し、このとき生じる生化学的な変化を解析した。

ポリグルタミンの発現誘導後 72 時間後に大部分の細胞は、HD や MJD の患者脳にみられるのと同様のポリグルタミンの核内凝集体を形成し、96 から 120 時間後には大部分の細胞はこれらの疾患の特徴である神経変性を示していた。この時生じている変化を調べると、ポリグルタミンの発現誘導後形成された核内凝集体に一致して SEK1 が活性化されることが見出された。

SEK1 はストレス等により活性化されアポトーシスを誘導するキナーゼとして知られている。ドミナントネガティブ SEK1 は著明に細胞死を抑制した。しかし、核外輸送シグナルを用いて細胞質に発現させたドミナントネガティブ SEK1 は細胞死を抑制できなかった。この観察と一致して、自発的に生じた死抵抗の細胞は核内凝集体を持たず、凝集体は細胞質にのみ存在していた。核内凝集体の局在様式は、細胞死に重要な役割を果たしていることが最近明らかにされた PML bodies の局在様式とよく似ており、実際、核内凝集体は PML bodies に存在していることが見出された。さらに、SEK1 だけでなく、その下流で働き細胞死を誘導することが知られている c-Jun もまた核内凝集体で活性化されていた。以上の結果は、ポリグルタミンを含む PML bodies で SEK1 を介する細胞死シグナルが活性化され神経細胞死が誘導されることを示している。

この研究は、神経変性疾患の病的遺伝子産物により引き起こされる細胞死シグナルカスケードを明らかにすると共に、キナーゼの新しい活性化様式を提示した。我々は、ポリグルタミンを含む PML bodies で SEK1 JNK c-Jun を介する細胞死シグナルが活性化され細胞死が誘導されることを提案する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

最近の分子遺伝学的な解析によって、ハンチントン舞踏病を代表とする 8 つの遺伝性神経変性疾患は、その原因遺伝子内

の CAG リピートの異常な伸長によって引き起こされることが明らかになっている。また、そこから翻訳されるポリグルタミンは細胞内に蓄積し、神経細胞死を引き起こすことが知られている。

申請者は、テトラサイクリンでポリグルタミンの発現を誘導できる神経細胞株を樹立し、ポリグルタミンの細胞内局在を調べると共に、細胞死が引き起こされる分子機構を解析した。その結果、ポリグルタミンは細胞質にあるよりも核内にあるほうがより毒性が強いこと、核内で蓄積するのは PML bodies という部位であり、ここに蓄積したポリグルタミンは SEK1-JNK のストレス応答性キナーゼを活性化して細胞死を引き起こすことがわかった。これにより遺伝性神経変性疾患の病的遺伝子産物ポリグルタミンによって活性化される細胞死シグナル伝達経路と SEK1-JNK キナーゼの新しい活性化様式が明らかになった。

以上の研究は遺伝性神経変性疾患の病態解明に貢献し、その治療法の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年2月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。