TITLE:

Overexpressed wild-type superoxide dismutase 1 exhibits amyotrophic lateral sclerosis-related misfolded conformation in induced pluripotent stem cell-derived spinal motor neurons(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Komatsu, Kenichi

CITATION:

Komatsu, Kenichi. Overexpressed wild-type superoxide dismutase 1 exhibits amyotrophic lateral sclerosis-related misfolded conformation in induced pluripotent stem cell-derived spinal motor neurons. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13163>

RIGHT:

許諾条件により本文は2019-02-01に公開; Final publication is available at <http://journals.lww.com/neuroreport/Pages/default.aspx>

京都大学	博士（医学）	氏 名	小松 研一
論文題目	Overexpressed wild-type superoxide dismutase 1 exhibits amyotrophic lateral sclerosis-related misfolded conformation in induced pluripotent stem cell-derived spinal motor neurons (過剰発現した野生型 SOD1 は iPS 細胞由来脊髄運動神経細胞において ALS 関連ミスフォールド構造を呈する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】筋萎縮性側索硬化症（ALS; amyotrophic lateral sclerosis）は、中高年で発症し、運動神経細胞が選択的に変性し数年の経過で死に至る難治性疾患である。その発症メカニズムは多くの仮説が提案されているがいまだに十分解明されておらず、認可されている 2 種類の治療薬も生命予後延長効果は数か月ときわめて限定的なのが現状である。ALS には家族性のものと孤発性のものがあるが、家族性 ALS の最も多い原因遺伝子の一つが <i>SOD1 (superoxide dismutase 1)</i> 変異である。変異型 SOD1 は蛋白質のミスフォールドと呼ばれる構造変化により毒性を獲得すると考えられている。このミスフォールドした SOD1 蛋白は、<i>SOD1</i> 変異のある家族性 ALS だけでなく、変異のない ALS においても剖検脊髄において蓄積が確認されており、孤発性 ALS の病態においても重要な役割を担っていると考えられる。しかし、運動神経細胞の培養系の選択肢が少ないこともあり、野生型 SOD1 が脊髄運動神経細胞内でいかにしてミスフォールドし蓄積するのかは未解明である。本研究では、変異型 SOD1 過剰発現マウスと野生型 SOD1 過剰発現マウスから人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells: iPS 細胞）を作製し、脊髄運動神経細胞へ分化誘導し、ミスフォールド SOD1 蛋白の蓄積を評価した。</p> <p>【方法】SOD1 過剰発現マウス 2 種類(変異型 SOD1 過剰発現マウスと野生型 SOD1 過剰発現マウス) と、正常マウスから iPS 細胞を樹立し、既存の方法で脊髄運動神経細胞へ分化誘導した。ミスフォールド SOD1 蛋白を特異的に認識する既存の抗体 2 種類でこれらの脊髄運動神経細胞を免疫染色した。</p> <p>【結果】作製した iPS 細胞を脊髄運動神経細胞へ分化させると、脊髄運動神経細胞として特徴的な蛋白を発現していることが確認された。ミスフォールド構造特異的 SOD1 抗体のうち一方（A5C3）では変異型 SOD1 過剰発現運動神経細胞のみでミスフォールド SOD1 蛋白が検出されたが、もう一方の抗体（B8H10）では野生型 SOD1 過剰発現運動神経細胞においてもミスフォールド SOD1 蛋白が検出された。</p> <p>【考察】本研究では、変異型 SOD1 過剰発現マウス由来 iPS 細胞および野生型 SOD1 過剰発現マウス由来 iPS 細胞を用いて脊髄運動神経細胞を作製し、変異型 SOD1 過剰発現運動神経細胞だけでなく、野生型 SOD1 過剰発現運動神経細胞においても SOD1 蛋白の構造変化が生じていることを明らかにした。また、抗体によりこれらの検出感度に違いがあることも明らかにした。家族性 ALS だけでなく孤発性 ALS においても疾患の発症プロセスに関与すると考えられている SOD1 蛋白の構造変化が、SOD1 量が過剰に増加する条件下で生じることを見出し、それを脊髄運動神経細胞で再現したことは、今後の ALS の病態のさらなる研究や治療法の探索に有用と考えられる。</p> <p>【結論】本研究で、SOD1 量が過剰に増加する条件下では野生型 SOD1 も病的な構造変化をきたすことを見出し、それを脊髄運動神経細胞で再現したことは、今後の</p>			

ALS の病態のさらなる研究や治療法の探索に有用と考えられる。			
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>筋萎縮性側索硬化症（ALS; amyotrophic lateral sclerosis）では、家族性 ALS に限らず孤発性 ALS においても SOD1 蛋白質のミスフォールドが病態に重要な役割を担っていると考えられている。本研究では、変異型 SOD1 過剰発現マウスと野生型 SOD1 過剰発現マウスから iPS 細胞を作製し、脊髄運動神経細胞へ分化誘導した後にミスフォールド SOD1 蛋白質の蓄積を免疫染色で評価した。</p> <p>ミスフォールド構造特異的 SOD1 抗体 2 種類のうち A5C3 では変異型 SOD1 過剰発現運動神経細胞のみでミスフォールド SOD1 蛋白質が検出されたが、もう一方の B8H10 では野生型 SOD1 過剰発現運動神経細胞においてもミスフォールド SOD1 蛋白質が検出された。野生型 SOD1 蛋白質の構造変化が、SOD1 量の過剰に増加する条件下で生じることを見出し、それを iPS 細胞由来脊髄運動神経細胞で実証したことは、今後の ALS の病態のさらなる研究や治療法の探索に有用と考えられる。</p> <p>以上の研究は、野生型 SOD1 蛋白質の病的構造変化の解明に貢献し、今後の ALS の病態研究や治療法探索に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 2 月 14 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。</p>			
要旨公開可能日： 平成 31 年 2 月 1 日 以降			