

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                            |     |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 博士（ 医学 ）                                                                                                                                                                   | 氏 名 | 江川 斉宏 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | The endoplasmic reticulum stress sensor, ATF6 $\alpha$ , protects against neurotoxin-induced dopaminergic neuronal death.<br>(小胞体ストレスセンサーATF6 $\alpha$ はドパミン神経毒に対して保護的に働く) |     |       |
| (論文内容の要旨)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                            |     |       |
| <p>(背景と目的) パーキンソン病(PD)は、中脳黒質のドパミン神経細胞が選択的に変性して脱落する原因不明の神経変性疾患であるが、その病態への小胞体ストレスの関与が注目されている。小胞体内で構造の異常な蛋白が過剰に蓄積する状態が小胞体ストレスであり、細胞はホメオスタシスを維持すべく、小胞体ストレスセンサーを介して小胞体シャペロンや小胞体関連分解因子の発現促進などの小胞体ストレス応答をおこす。ATF6 <math>\alpha</math>は哺乳類において最も重要な小胞体ストレスセンサーであり、小胞体ストレス下で切断をうけ、その N 末端部が核へ移行して転写因子として機能し小胞体ストレス応答を引き起こす。本研究の目的はドパミン神経毒でミトコンドリア機能障害作用を有する 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 誘発性 PD モデルにおける ATF6 <math>\alpha</math> を介した小胞体ストレス応答の役割を明らかにすることである。</p> <p>(方法) ATF6 <math>\alpha</math> ノックアウト(KO)マウスを用いて MPTP 誘発性 PD の病態における ATF6 <math>\alpha</math> の役割を検討した。また SHSY5Y 細胞、マウスドパミン神経初代培養を用いて、MPTP の代謝産物でありミトコンドリア機能障害によって酸化ストレスを引き起こす MPP+投与下での ATF6 <math>\alpha</math> の機能について検討した。</p> <p>(結果と考察)マウス中枢神経各部位における小胞体シャペロン BiP の mRNA, 蛋白レベルの発現は、野生型マウスの中脳、線条体、脳幹ではその発現が上昇する一方、ATF6 <math>\alpha</math> KO マウスではそれらが有意に低下し、ATF6 <math>\alpha</math> はドパミン神経の小胞体ストレス応答を制御していた。つぎに、薬剤性 PD モデルにおける ATF6 <math>\alpha</math> の機能を解明するために、MPTP を投与した。MPTP はドパミン神経において ATF6 <math>\alpha</math> を活性化し、小胞体ストレス応答を誘発した。ATF6 <math>\alpha</math> KO マウスでは、野生型と比較して、中脳でより多くのドパミン神経細胞死がおこり、線条体でより多くのユビキチン陽性封入体が観察されたことから ATF6 <math>\alpha</math> は MPTP に対して保護的に働くと考えられた。MPP+は、ATF6 <math>\alpha</math> を活性化して BiP の発現を促進し、同時にリン酸化 p38MAPK(p-p38MAPK)を増加させた。p38MAPK のリン酸化を阻害すると ATF6 <math>\alpha</math> による小胞体シャペロン BiP の発現は抑制されることから MPP+は ATF6 <math>\alpha</math> を介して、p-p38MAPK 依存的に小胞体シャペロンの発現を上昇させることがわかった。MPP+の酸化ストレス下において、p-p38MAPK は ATF6 <math>\alpha</math> N 末断片と結合し、ATF6 <math>\alpha</math> を介して小胞体シャペロンの制御配列に結合し ATF6 <math>\alpha</math> N 末断片の転写活性を高めることがわかった。</p> <p>以上より MPTP 誘発性 PD モデルでは酸化ストレスが小胞体ストレス応答を増強し、神経保護作用を引き起こすと考えられることから、小胞体ストレス制御が新たなパーキンソン病治療戦略として有効である可能性が示された。</p> <p>(結論) MPP+由来の酸化ストレスにより活性化された ATF6 <math>\alpha</math> とリン酸化された p38MAPK が相互作用して、小胞体シャペロン、小胞体関連分解因子の発現を促し、ドパミン神経を保護している。</p> |                                                                                                                                                                            |     |       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| (論文審査の結果の要旨)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |  |
| 本研究では、パーキンソン病(PD)の病態に関与していることが知られている小胞体ストレスに着目し、ドパミン神経毒である MPTP(1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine)誘発薬剤性 PD モデルにおいて、小胞体ストレスセンサーである ATF6 $\alpha$ の機能を明らかにした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |  |  |
| はじめに、ATF6 $\alpha$ はドパミン神経で小胞体シャペロンの発現を制御していることを示した。また、ドパミン神経毒MPTP誘発性PDモデルマウスにおいて、ATF6 $\alpha$ が活性化され、小胞体シャペロン、小胞体関連分解因子を誘導し、ドパミン神経を保護していることを示した。さらに、MPP+で処理したマウスドパミン神経初代培養系とドパミン産生細胞株の解析を通じて、MPTP代謝産物で酸化ストレスを引き起こすMPP+によってリン酸化されたp38MAPKが、活性化されたATF6 $\alpha$ のN末断片に結合し、相乗的にATF6 $\alpha$ の転写活性を高め、最終的に小胞体シャペロンや小胞体関連分解因子を誘導していることを明らかにした。すなわち、酸化ストレス下において、リン酸化p38MAPKと活性化ATF6 $\alpha$ が共同して小胞体シャペロン、小胞体関連分解因子を誘導し、ドパミン神経を保護していることを明らかにした。以上の研究はパーキンソン病の分子病態の解明に貢献し、その治療法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られる。なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 3 月 4 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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |  |
| 要旨公開可能日： 年 月 日以降                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |  |  |