

氏 名 (本籍)	宮 崎 晴 子 (埼 玉 県)		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	博 甲 第 4788 号		
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	BACE1 modulates filopodia-like protrusions induced by sodium (BACE1 によるナトリウムチャネル β 4 サブユニットの神経突起伸張活性の制御)		
主 査	筑波大学教授	博士 (医学)	朝 田 隆
副 査	筑波大学准教授	医学博士	水 上 勝 義
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	田 渕 経 司
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	角 大 悟

論 文 の 内 容 の 要 旨

<目的>

常染色体優性遺伝形式をとるハンチントン病 (HD) は、線条体における神経細胞死を基盤に、舞踏病運動と進行性の認知症症状をきたす神経変性疾患である。HD の原因は、遺伝子産物ハンチンチンの N 末端領域に存在するポリグルタミン鎖の伸長にあると考えられている。本研究は、HD モデルマウスの線条体で強く発現しており、発病初期 (4 週齢) から発現が低下する遺伝子に注目して、その同定および機能解析を行ったものである。

<対象と方法>

1. HD モデルマウスで発症初期から発現が低下する遺伝子の同定

まず遺伝子の同定については、HD モデルマウスにおける GeneChip による網羅的解析、これに引き続いた in situ ハイブリダイゼーションによって AI1847519 という遺伝子を同定した。さらにこの遺伝子がナトリウムチャネル β 4 サブユニット (β 4) をコードしていることを明らかにした。定量 PCR, ウェスタンブロットを行い、症状を示す前の HD モデルマウス (4 週齢) で β 4 の発現が低下しているかを調べた。また HD 患者の脳切片を抗 β 4 抗体で免疫染色し、HD モデルマウスと同様に発現低下が認められるかを確認した。

2. β 4 の機能解析

一方、本研究の研究者らは既に β 4 がアミロイド前駆体蛋白からアミロイド β の切り出しに関与する BACE1 によって切断されることも報告している。そこで β 4 の機能とその調節について明らかにするための実験を行った。つまり neuroblastoma cell (Neuro2a 細胞) に β 4 と BACE1 の共発現、あるいは BACE1 に切断された β 4 の C 末端 (β 4-CTF) を導入して、BACE1 による切断が β 4 の機能に与える影響を検討した。

<結果>

HD モデルマウスの線条体で強く発現し、発症初期 (4 週齢) から顕著に発現が低下する分子として β 4 を同定した。 β 4 はヒトの脳でも線条体で発現し、HD 患者脳で著しく発現が低下した。ホモロジーサーチの結果、 β 4 は N 末端側の細胞外領域に Ig 様ドメインを有し、接着分子としての活性を持つことが予測された。

$\beta 4$ を Neuro2a 細胞に過剰発現させると神経突起は伸長し、フィロポディア様の突起が増加した。また BACE1 と $\beta 4$ を共発現させると神経突起はさらに伸長したものの、フィロポディア様の突起は著しく減少した。さらに $\beta 4$ -CTF を Neuro2a 細胞に導入すると、神経突起は伸長したもののフィロポディア様の突起は増加しなかった。

<考察>

以上の結果に基づいて、まず $\beta 4$ は HD モデルマウスのみならず HD 患者脳において著しく発現が低下しているところから、HD の発症ならびに病態に深く関与する可能性を考察している。次に $\beta 4$ には神経突起伸長活性があると結論し、 $\beta 4$ が神経細胞の形態形成に関与している可能性を示唆している。次に、また BACE1 と $\beta 4$ を共発現させるとフィロポディア様の突起は著しく減少したところから、 $\beta 4$ の機能は BACE1 によって調節されていると述べている。

以上から HD において認められる神経細胞の樹状突起の形態異常やスパインの減少といった形態的变化に $\beta 4$ の発現低下が関与しているものと考察している。

審 査 の 結 果 の 要 旨

以上の研究成果は、これまで原因不明の難治疾患とされた HD において、その病態解明に一步前進をもたらすとともに今後の治療薬開発にも有用な手がかりを与える点できわめて優れたものである。また既述のように BACE1 は、アルツハイマー病の病因仮説において重要なアミロイド β の切り出しに関与に関与する酵素である。したがって本研究の成果は、HD にとどまらずアルツハイマー病の病因研究や治療薬開発にも寄与するものと期待される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。