

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 土 井 英 樹

論 文 題 目

p62/SQSTM1 Differentially Removes the Toxic Mutant Androgen Receptor via Autophagy and Inclusion Formation in a Spinal and Bulbar Muscular Atrophy Mouse Model

(p62/SQSTM1 は球脊髄性筋萎縮症マウスモデルにおいてオートファジーと封入体形成の二つの経路を介して変異アンドロゲン受容体の毒性を軽減させる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

山 中 宏 二



名古屋大学教授

委 員

錫 村 明 生



名古屋大学教授

委 員

山 中 幸 弘



名古屋大学教授

指 導 教 授

新 井 江 元



論文審査の結果の要旨

球脊髄性筋萎縮症(SBMA)はアンドロゲン受容体(AR)、AR 遺伝子内の CAG リピートの異常延長により、変異 AR が蓄積することにより運動ニューロンなどが特異的に変性死に陥る疾患である。タンパク質の品質管理システムにはユビキチン・プロテアソーム系とオートファジー・ライソソーム系がある。p62/SQSTM1(p62)は、オートファジーに関連する蛋白質で、ユビキチン化蛋白質との結合部位及びオートファゴソームの構成蛋白質である LC-3 との結合部位を有する。さらに、これまでに神経変性疾患で特異的な封入体に共存することが報告され、自己凝集作用を介して病因蛋白質の封入体形成に関連することも想定されている。

今回、SBMA について培養細胞及びマウスモデルを用いて病態形成における p62 の関与とオートファジー及び封入体形成の果たす役割を検証した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. SBMA のモデル細胞にオートファジー阻害剤である Bafilomycin A1 を投与すると、正常(AR10Q)及び変異 AR(AR112Q)が共に蓄積することを示した。さらに p62 をノックダウンすると AR は共に蓄積し、pulse-chase 解析で p62 のノックダウンによって AR の分解が阻害されることを示した。
2. SBMA の培養細胞モデルで免疫蛍光染色を行うと、AR10Q と AR112Q は p62 及び LC-3 と共存することを示した。さらに免疫沈降法でも正常あるいは変異 AR は p62、LC-3 と interaction することを示した。AR は p62 と相互作用しオートファジーで分解されることが示唆された。
3. SBMA モデルマウスと p62 ノックアウトマウスを交配し、p62 がノックアウトされた群では、生存期間の短縮、運動機能低下がみられる事を示した。また、抗ポリグルタミン染色(IC2)において脊髄及び骨格筋で変異 AR が核内に蓄積し、さらに Western blot 解析でも変異 AR が増加する事を示した。
4. p62 を高発現するマウスを作成して SBMA マウスと交配し、p62 高発現群では生存期間の改善、運動機能低下の改善効果をコントロール群に対して認めることを示した。
5. p62 を高発現したマウスにおいて脊髄で IC2 染色をすると、核内にびまん性に蓄積する AR(diffuse nuclear staining : DNS)が減少する一方、核内封入体(nuclear inclusion : NI)が増加しており、p62 は封入体形成を促進して DNS を減少させる可能性が示唆された。

本研究は球脊髄性筋萎縮症の病態解明のために、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと判断した。