

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 藤内玄規

論 文 題 目


Paeoniflorin eliminates a mutant AR via NF-YA-dependent proteolysis in spinal and bulbar muscular atrophy

(Paeoniflorinは球脊髄性筋萎縮症モデルにおいてNF-YAに依存するタンパク質分解を介して変異ARを除去する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

高橋雅英 


名古屋大学教授

委 員

高川 鋼一 


名古屋大学教授

委 員

門松 健治 

名古屋大学教授

指導教授

祖父江 元 

## 論文審査の結果の要旨

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) はアンドロゲンレセプター (AR) 遺伝子の CAG リピートの伸長に起因する運動ニューロン病である。変異 AR タンパク質が神経細胞核内で封入体を形成、あるいは蓄積する過程で神経毒性を発揮し病態を形成するとされている。この蓄積は病原性タンパク質を除去するタンパク質分解機構である分子シャペロン-ユビキチンプロテアソーム機構 (UPS) やオートファジーの障害を反映していると考えられる。Paeoniflorin (PF) は様々な薬理作用を持つ化合物であり分子シャペロンの発現を誘導する事が知られている。そこで、分子シャペロン-UPS とオートファジーを分子標的とし、タンパク質分解系の活性化による神経変性疾患の治療法の開発を視野に入れて、SBMA の細胞モデルとマウスモデルに対して PF を用いた治療的介入実験を行った。

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. PF 投与により SBMA マウスの病態はコントロール群に対して有意に改善することを示した。SBMA マウスの脊髄及び骨格筋における抗ポリグルタミン抗体 1C2 を用いた免疫染色では 1C2 陽性細胞数が PF 投与で減少し、ウェスタンブロット解析においても変異 AR の発現レベルが減少することを示した。
2. PF 投与により Hsp70、CHIP、NF-YA、TFEB 各タンパク質の発現レベルが PF の濃度依存的に増加することを示した。
3. NF-YA の一過性強制発現により変異 AR タンパク質が有意に減少し、Hsp70、CHIP、TFEB タンパク質の発現レベルは上昇することを示した。また NF-YA のノックダウンによって PF による効果は抑制されることを示した。
4. TFEB の一過性強制発現により変異 AR タンパク質が減少することを示した。
5. PF による変異 AR の分解はプロテアソーム阻害剤 Lactacystin、オートファジー阻害剤 Bafilomycin A1 により抑制され、UPS とオートファジーの双方によるものである事が示唆された。

本研究は球脊髄性筋萎縮症の治療法開発のために、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評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	藤内玄規
試験担当者	主査 高橋雅英 指導教授 水谷江元			

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. SBMAモデルにおける変異AR及び病態へのPF投与の効果について
2. PF投与によるタンパク質分解機構に関わる分子への影響について
3. SBMAにおけるNF-YAの機能について
4. SBMAモデルに対するTFEB一過性強制発現の影響について
5. PFによる変異タンパクの分解メカニズムについて

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。