

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 横井 聰

論 文 題 目

3'UTR length-dependent control of SynGAP isoform $\alpha 2$ mRNA by FUS and ELAV-like proteins promotes dendritic spine maturation and cognitive function

(FUS と ELAV-like protein による SynGAP アイソフォーム $\alpha 2$ mRNA の 3' UTR 長さ依存的制御が樹状突起スパイン成熟と認知行動を制御する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査 委員

山田清又



名古屋大学教授

委員

山中 宏二



名古屋大学教授

委員

貝瀬 弘三



名古屋大学教授

指導教授

勝野 雅央



論文審査の結果の要旨

今回、前頭側頭葉変性症（FTLD）および筋萎縮性側索硬化症（ALS）の原因 RNA 結合蛋白質である Fused in sarcoma(FUS)のシナプス機能を検討した。FUS 機能喪失モデル（マウス初代培養神経細胞および大脑特異的ノックアウトマウス）では成熟スパインの減少、後シナプス蛋白質 PSD-95 の異常局在および行動異常（多動・不安欠如）を引き起こした。PSD-95 結合蛋白質を質量分析で解析し、SynGAP の結合低下を見出した。SynGAP は複数の isoform が存在するが、FUS は ELAV-like protein と共に SynGAP の long 3'UTR に結合し、その主たる isoform である SynGAP $\alpha 2$ の mRNA 安定性を制御していた。上記モデルに SynGAP $\alpha 2$ を補充すると、スパイン異常および行動異常は改善された。この結果、FUS の 3'UTR 長さ依存的な mRNA 安定性制御機構が判明し、SynGAP $\alpha 2$ が FTLD/ALS の新たな治療ターゲットになることを見出した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. FUS は種々の RNA を制御しているが、今回の研究では FUS が発現低下すると成熟スパイン減少と後シナプス蛋白質である PSD-95 の異常局在を認めた。PSD-95 の発現量は FUS 喪失下でも変化なく、FUS が PSD-95 の結合蛋白質を制御していると仮説を立て、質量分析から特異的なシナプス制御因子である SynGAP を見出した。FUS は mRNA の安定化因子である ELAVL4 と共に SynGAP の 3'UTR に結合し mRNA の分解を抑制し、さらに FUS ないし ELAVL4 喪失下では ELAVL1 が 3'UTR に誘導され、分解を促進するという 3'UTR における協働的制御機構が重要であると考えられた。
2. SynGAP のヘテロノックアウトマウスでは成熟スパインがむしろ増加するということが報告されており、今回の FUS 機能喪失モデルと相反していた。SynGAP には C 末端で規定される isoform が複数同定されているが、特に電気生理学的にシナプス減弱作用のある $\alpha 1$ と、シナプス増強作用のある $\alpha 2$ が知られている。FUS が低下すると、 $\alpha 2$ のみが優位に低下することを見出し、スパイン異常の傾向は既報に合致した。Isoform ごとの発現制御については、FUS が SynGAP $\alpha 2$ を主に含む long 3'UTR に結合し発現を制御し、逆に SynGAP $\alpha 1$ を主に含む short 3'UTR には影響がないことを見出し、3'UTR の長さ依存的な制御により、isoform 特異的に発現を調整していると考えられた。
3. FTLD 患者では FUS に変異が認められないことが報告されている。また病理学的にも通常核に存在する FUS が細胞質に異常蓄積しており、全ての病態を FUS 機能喪失では説明できないが、既報によれば FUS の過剰発現系および機能喪失系のいずれにおいてもシナプス機能異常や行動異常が認められている。このことは FUS の異常蓄積の一部は FUS の機能喪失を反映している可能性がある。今回の研究をヒトにおいて実証するには、SynGAP の異常が FTLD/ALS を発症するかを証明することが重要である。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	横井 聰
試験担当者	主査	山田清文	監査	山中宏二 貝淵弘三
	指導教授	勝野雅史		

(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. FUS発現低下におけるシナプス形態制御について
2. SynGAP isoformのシナプス形態への影響について
3. 実際の患者における病態機序への寄与について

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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。