The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A Novel Presenilin-2 Splice Variant in Human Alzheimer's Disease Brain Tissue
Author(s)	佐藤, 直也
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42823
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【37】

氏　　名	佐藤直也（さとう なおや）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　15633　号
学位授与年月日	平成12年6月2日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	A Novel Presenilin-2 Splice Variant in Human Alzheimer's Disease Brain Tissue.（新規PS-2スプライシング変種と孤発性アルツハイマー病）
論文審査委員	（主査） 教授　遠山　正彌 （副査） 教授　竹田　潤二　　教授　米田　悦啓

論文内容の要旨

〔目的〕家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として、これまでに第21染色体上のアミロイド前駆体タンパク質、第14染色体上のプレセニリン－1（PS1）、第1染色体上のプレセニリン－2（PS2）が知られており、多くの突然変異が報告されている。しかし、これらの遺伝子の変異がどのようなメカニズムでアルツハイマー病（AD）を発症させるのかについてはいまだ解明されていない。また、AD患者の大部分は孤発性であるにもかかわらず、孤発性ADの発症メカニズムについては殆ど手が着けられていないのが現状である。これまでに、家族性AD病患者においてPS1遺伝子のスプライシング異常を誘発する変異や遺伝性FTDPでタウ遺伝子のスプライシング異常を引き起こす変異が報告されるなど、特定の遺伝子のスプライシング異常が原因となる疾患が数多く報告されている。また、グルタミン酸トランスポーターの1つであるEAAT-2遺伝子のスプライシング変種が、孤発性ALS（筋萎縮性側索硬化症）の発症に大きく関わっているという報告があり、孤発例においてもスプライシング異常が原因となっていることが明らかになった。そこで、我々は孤発性ADの発症メカニズムを解明する目的で、孤発性AD脳におけるスプライシング変種の発現を検討した。

〔方法ならびに成績〕孤発性AD患者脳をもちい、ADとの関連が示唆されている遺伝子についてスプライシング変種の検出をRT-PCR法を用いて試みた。その結果、PS2遺伝子において5番目のエキソンを欠失した新規のスプライシング変種が検出された。このスプライシング変種は孤発性AD患者において70.0%と高い頻度で確認されたことから、孤発性AD病発症と大きく関わっている可能性が示唆された。通常、PS2蛋白質は6～8個の膜貫通領域をもつ448アミノ酸からなる膜蛋白質で、小胞体やゴルジ体に局在していることが確認されている。一方、このスプライシング変種由来の蛋白質は、5番目のエキソンが欠失することで第6エキソンにおいてフレームシフトが起こり、膜貫通領域を1つだけ有した124アミノ酸からなる蛋白質となる。免疫組織化学法による検討の結果、このスプライシング変種由来の蛋白質が細胞小器官を含む細胞質全体に存在していることが確認され、PS2蛋白質とは異なった場所で異なった働きをしていると考えられる。

また、ヒト神経芽細胞腫SK-N-SH細胞を用いた系においてこのスプライシング変種の誘導条件を検討した結果、この変種は低酸素状態特異的に発現され、蛋白質合成阻害剤のCHXや抗酸化剤のNAC、DPI処理によってこの発現誘導が抑制されることが確認された。

このことから、このスプライシング変種の産生には、低酸素状態における蛋白質新生および低酸素状態での活性酸

素が関連していると考えられた。

〔総括〕以上の結果から、加齢に伴う酸化ストレス等が原因となってPS 2遺伝子の第5エキソンを欠失した新規スプライシング変種が発現誘導され、孤発性ADを発症する可能性が示唆された。このスプライシング変種の発現機構や機能を解析することで孤発性ADの発症メカニズム解明と治療につながることが期待される。

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病の原因遺伝子として、アミロイド前駆体蛋白質やプレセニリン（PS）が報告されている。しかし、アルツハイマー病の大部分を占める孤発性アルツハイマー病の発症メカニズムについてはほとんど解析がなされていない。

本研究では、孤発性アルツハイマー病においてスプライシング変種の検出を試みた。その結果、孤発性アルツハイマー病特異的に新規PS 2スプライシング変種蛋白質が検出された。このスプライシング変種蛋白質は、培養細胞において小胞体ストレスカスケードを撹乱して細胞死を誘導し、また、アルツハイマー病の病理所見である老人斑の構成成分であるアミロイド蛋白質の分泌を亢進させた。以上の結果から、新規PS 2スプライシング変種蛋白質は、孤発性アルツハイマー病の発症に大きく関わっている可能性が示唆された。

本研究は、孤発性アルツハイマー病の発症メカニズムの解明にせまる研究成果であり、学位に値するものと考えられる。