



Title	Presenilin-1 mutations downregulate the signalling pathway of the unfolded-protein response
Author(s)	片山, 泰一
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42864
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

氏 名	かた 片 やま 山 たい 泰 いち 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 6 3 0 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	Presenilin-1 mutations downregulate the signalling pathway of the unfolded-protein response (プレセニリン-1 の変異体は UPR のシグナル伝達を減弱させる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 遠 山 正 彌 (副査) 教 授 長 田 重 一 教 授 辻 本 賀 英

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

第14番染色体上に存在するプレセニリン-1 (PS1) のミスセンス変異は家族性アルツハイマー病 (FAD) の原因として知られている。この FAD に関連した PS1 変異体を発現する細胞では種々の細胞ストレス (興奮性アミノ酸刺激、培養液中からの NGF の除去等) に対する感受性が増強することが報告されている。しかしながら、これらの現象の詳細なメカニズムについて十分に検討されているとは言えない。そこで、我々は PS1 が小胞体 (ER) に局在することに着目し、PS1 変異体発現細胞における ER ストレスに対する感受性およびストレス応答機構について解析を行った。

[方法ならびに成績]

1) 小胞体ストレス感受性:

PS1 変異体を構成的に発現する神経芽細胞腫 SK-N-SH 細胞、一過性に PS1 変異体を過剰発現させた 293T 細胞、さらに PS1 変異体を生理的なレベルで発現するノックインマウスから得た大脳皮質初代培養神経細胞において、いずれも野生型 PS1 を発現する細胞に比較して ER ストレス (糖鎖付加阻害剤 tunicamycin やカルシウムイオノフォア) に対し脆弱性を示した。

2) ストレス応答機構への影響:

ER では折り畳みの不完全な蛋白質 (unfolded 蛋白質) が蓄積すると、これを感知する ER ストレスセンサー Ire1p が下流のシグナル伝達系を活性化し、GRP78などの ER シャペロン群の転写を誘導する (unfolded protein response, UPR) ことが知られている。各種 PS1 発現細胞にストレスを負荷した際の GRP78/BiP mRNA の発現誘導レベルをノーザンブロッティングにより検討した。その結果、PS1 変異体発現細胞において GRP78 mRNA 発現誘導レベルが減弱していることが明らかになった。また、GRP78 mRNA の発現低下は、Ire1p の自己リン酸化を PS1 変異体が阻害することに基づいていた。

3) GRP78 発現による細胞死抑制:

ウィルスベクターを用いて GRP78 を前述の脆弱になった PS1 変異体発現 SK-N-SH 細胞に導入すると、この細胞は野生型 PS1 発現細胞のストレス感受性にまで回復した。

4) アルツハイマー病脳における小胞体分子シャペロンの発現レベル:

ヒト脳における GRP78 蛋白質発現レベルをウェスタンブロットングにて比較したところ、アルツハイマー病患者脳では GRP78 蛋白質発現レベルは正常脳に比べ減少していることが明らかとなった。

[総括]

以上のことから PS1 変異体による ER ストレス感受性の増大は GRP78 発現誘導機構の障害によって unfolded 蛋白質が ER 内に過剰に蓄積することに基づくものと考えられる。さらに、Irelp のリン酸化制御や GRP78 の発現調節がアルツハイマー病の新たな治療法となり得る可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

家族性アルツハイマー病の90%以上は第14番染色体に位置するプレセニリン-1 (PS1) のミスセンス変異に基づくことが知られている。これまで PS-1 変異体は種々の細胞ストレスに対して感受性を増強させることが知られていたが、その詳細なメカニズムは明らかにされていなかった。今回我々は PS-1 変異体が細胞ストレスに対する生体防御機構のひとつ unfolded protein response (UPR) のシグナル伝達を減弱させ、小胞体 (ER) 分子シャペロンの GRP78 発現誘導を負に制御していることをつきとめた。この分子メカニズムの詳細な解析により PS-1 変異体が UPR シグナリングカスケードの最上流に位置する ER ストレスセンサー IRE1 の自己リン酸化を阻害していることを明らかにした。これらの結果から、アルツハイマー病が ER ストレスセンサーの機能異常を引き起こして発症すること、アルツハイマー病脳で見られる神経細胞死の発症機構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。