



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	片山泰一
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第15630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充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IRELp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、IRELp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プロッティ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 PS 1 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 (PS 1) 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 IRE 1 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。