



Title	Dysbindin engages in c-Jun N-terminal kinase activity and cytoskeletal organization
Author(s)	窪田, 杏子
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49821
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	窪 田 杏 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 7 1 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体生理医学専攻
学 位 論 文 名	Dysbindin engages in c-Jun N-terminal kinase activity and cytoskeletal organization (Dysbindin は JNK の活性および細胞骨格系の制御に関与する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 遠 山 正 彌 (副査) 教 授 祖 父 江 憲 治 教 授 山 下 俊 英

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

統合失調症は生涯発症率の高い精神疾患である。複数の遺伝子解析の結果得られた統合失調症関連遺伝子の有力な候補として、dysbindinが挙げられる。Dysbindinは筋ジストロフィー関連蛋白質Dystrobrevinの結合蛋白質として同定され、脳でもその発現が認められているが、その機能は不明である。これまで、統合失調症患者の死後脳やDysbindinを欠くsandyマウスを用いた解析により、Dysbindin発現量の減少が統合失調症様行動の発現に関与する可能性が見出された。さらにsiRNAを用いた解析により、Dysbindin発現量の減少が神経伝達物質の分泌量を変化させることが明らかとなった。そこで、Dysbindin発現量の減少が神経突起に与える影響について、siRNAおよびsandyマウスを用い解析することとした。

〔 方法ならびに成績 〕

神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞では、Dysbindinは細胞質全体に存在しているが、突起末端に特に強い局在を示すことが確認された。そこで、SH-SY5Y細胞をレチノイン酸によって分化誘導し、神経突起の伸展を起こさせ、*in vitro*の突起伸展モデルとして用いた。初めに、siRNAによってDysbindin発現を抑制させた後に分化誘導し、伸展した突起の形態を観察したところ、コントロールと比べて突起末端のアクチン骨格系の異常が認められた。また、チューブリンを染色することで、Dysbindin発現抑制細胞の神経突起の長さをコントロールと比較したところ、突起伸展が抑制されていることが明らかとなった。

次に、自然発症的にDysbindinを欠いているsandyマウスおよび野生型の胎児から神経初代培養細胞を作製し、ステージ3でのgrowth coneの細胞骨格系について検討した。その結果、sandyマウス由来細胞のgrowth coneにおいて、特にアクチン骨格系の破綻が観察された。

近年、細胞骨格系の制御にJNKが重要であるとの報告がなされ、また、私たちが行ったDysbindin結合タンパク質によるパスウェイ解析ではJNKシグナリングが候補の一つとして見出されている。そこで、DysbindinがJNKシグナリングに関わることで細胞骨格系に影響を与えているのではないかと考え、sandyマウスの胎児脳サンプルおよびsiRNA負荷細胞のサンプルを用い、JNKの活性化の指標となるリン酸化について、ウェスタンブロット法で解析した。

その結果、Dysbindinの発現量依存的にJNKのリン酸化レベルが変化することが明らかとなった。

〔 総 括 〕

これまで、Dysbindinが神経細胞のシナプス機能において何らかの機能を持っていることが示唆されてきたものの、その詳細な機序については全く解明されていなかった。本研究の結果により、Dysbindinが神経細胞の突起伸展時の細胞骨格系の制御において重要な役わりを果たしていること、そしてそれはJNKシグナリングを介している可能性があることが示唆された。

よって統合失調症の発症には、発達段階における神経細胞の突起伸展やmigrationの異常の結果生じるシナプス形成の変化が、なんらかの関与をしていると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

統合失調症はその発症機序の解明が特に急がれる精神疾患である。関連遺伝子として様々な因子が報告されているが、中でもdysbindinは複数の独立した遺伝子解析によってその有意な相関性が示唆されており、発症に関与する可能性が高いと考えられる。

本論文では発表者はまずそのdysbindinの局在に注目している。神経芽細胞腫においてdysbindinは細胞質全体にその存在が認められるが、突起の末端において特に多く局在することが示唆された。そのような局在を示す意義として、神経突起の形態や伸長になんらかの働きをしている可能性が考えられる。様々な形態学および細胞生物学的解析により、dysbindinはJNKという脳の発達に重要であるシグナル伝達経路の活性化に影響を与え、結果として神経突起末端の形態形成を制御している可能性が示唆された。

このような発達期の神経突起末端の形態不全は誤ったシナプス形成を引き起こし、結果として成年期での統合失調症発症につながるのではないかと発表者は結論づけている。

本研究は統合失調症の発症機序の解明に寄与するものであり、博士（医学）の学位授与に値するものと認める。