

Title	DISC1-kendrin interaction is involved in centrosomal microtubule network formation
Author(s)	清水, 尚子
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49993
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【2】

氏 名	し 清 水 尚 子 しみず しょうこ
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 7 1 1 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	DISC1-kendrin interaction is involved in centrosomal microtubule network formation (DISC1-kendrin 相互作用は中心体における微小管ネットワーク形成に関わる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 遠山 正彌 (副査) 教 授 武田 雅俊 教 授 米田 悦啓

〔 目 的 〕

Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1) はスコットランドの精神疾患多発家系にみられる染色体転座によって分断される遺伝子として発見された。本研究ではDISC1とその結合蛋白質であるkendrinとの相互作用を解析することで、DISC1の生理機能を明らかにし、統合失調症発症の分子メカニズムの解明に迫った。

〔 方法ならびに成績 〕

最初にDISC1のkendrin結合領域の検討を行った。DISC1のkendrin結合領域は、446-533アミノ酸の領域である。DISC1の欠失変異体を用いた免疫沈降法により、この領域単独よりもDISC1のC末端領域が存在することでkendrinとの結合が促進されるということを明らかにした。さらに、神経芽細胞腫SK-N-SH細胞にDISC1のkendrin結合領域を含むC末端領域を発現させると、その局在は中心体を示した。このことから、DISC1のC末端領域はkendrinとの結合を促進するだけでなく、中心体に移行するためにも必要な領域であることを明らかにした。kendrinは中心体における微小管形成に関わることが知られているため、DISC1-kendrin相互作用の微小管形成に与える影響について検討した。COS7細胞にkendrinのDISC1結合領域に中心体移行シグナルを付加した欠失変異体を強制発現させ、中心体における微小管形成をaster formation assayにより評価した。その結果、kendrinのDISC1結合領域に中心体移行シグナルを付加した欠失変異体を強制発現した細胞において微小管形成に異常がみられた。また、DISC1のkendrin結合領域を欠いた変異体の強制発現でも同様の結果が得られた。これらの結果から、DISC1とkendrinの相互作用が微小管形成に重要であり、神経発達に関与する可能性が示唆された。

〔 総 括 〕

染色体転座で失われるDISC1のC末端領域はDISC1の中心体局在責任領域であり、kendrinとの結合に必要な不可欠な領域であることを明らかにした。また、DISC1とkendrinの相互作用は微小管形成に関わっていることが示唆された。以上から、染色体転座によるDISC1蛋白質の異常が、DISC1とkendrinの相互作用の異常をもたらす、神経発達や神経回路形成の障害に繋がることが示唆された。今後、DISC1結合因子やその制御因子をさらに詳細に分析することにより統合失調症などの精神疾患の発症メカニズム解明につながると考えられる。

DISC1は統合失調症関連遺伝子の一つであり、未だその機能は明らかとなっていない。本研究では、DISC1の結合蛋白質のひとつであるkendrinとの相互作用を解析することで統合失調症発症の分子機構の解明を目的とした。DISC1のkendrin結合領域は、446-533アミノ酸の領域であるが、免疫沈降法によりこの領域単独よりもDISC1のC末端領域が存在することでkendrinとの結合が促進されるということが明らかとなった。さらに、DISC1のC末端領域は中心体に移行するためにも必要な領域であることがわかった。DISC1とkendrinの相互作用は微小管形成に関わっていることが示唆された。このことから、DISC1のC末端領域が欠損するとDISC1は中心体に移行できず、kendrinと結合できないことが微小管形成異常に繋がり、神経発達異常をもたらすと示唆される。これらの結果は、統合失調症において報告されている微細な神経細胞の配列異常などを根拠に支持されている神経発達障害仮説を、さらに支持する結果であり、学位に値するものと認める。