



Title	Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition is not involved in neurodegeneration in mnd2 mutant mice
Author(s)	出口, 寛
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54171
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

論文内容の要旨

〔目的〕

パーキンソン病は固縮、動作緩慢、安静時振戦を主症状とする進行性の神経変性疾患であり、病理学的には、中脳黒質線状体の選択的な神経細胞の変性・減少を特徴とする。 α -synuclein、Parkin、PINK1、DJ-1、HtrA2/Omiなどの関連遺伝子が同定されており、これらの遺伝子産物は細胞内のタンパク質やミトコンドリアなどのオルガネラの品質管理に関わっていると考えられている。mnd2(motor neuron disease 2)マウスは線状体神経細胞の減少に加え、筋萎縮、40日以内の早死などの症状を示すことから、パーキンソン病のモデルマウスと考えられている。mnd2マウスの疾患原因遺伝子はHtrA2/Omi遺伝子であることが明らかにされ、ミトコンドリアに局在するセリンプロテアーゼであるHtrA2/Omiタンパクの酵素活性低下によりパーキンソン病発症リスクが高まると報告されている。しかし、mnd2マウスにおいて、神経細胞死がどのような機構で起こっているかについては不明である。Bel-2高発現マウスとかけあわせてもmnd2マウスの運動障害や神経細胞の減少が緩和されないため、これらの神経細胞死に対してカスパーゼ非依存性のメカニズムの関与が示唆されている。

カスパーゼ非依存性のメカニズムのひとつとして、ミトコンドリアの膜透過性遷移現象(mPT:mitochondrial permeability transition)依存性の細胞死がある。mPTはサイクロフィリンD(CypD)蛋白質の活性依存的に、カルシウム負荷や酸化ストレスなどの刺激に反応して、ミトコンドリア膜の透過性亢進、膨潤と脱機能を引き起こし、細胞死を惹起する現象である。mnd2マウスにおいて、HtrA2/Omiの活性喪失によりmPTが引き起こされやすくなり、これが神経症状の発症に関与している可能性が示唆されている。

そこで本研究では、CypD欠損mnd2マウスを作成し、これらのマウスの脳ミトコンドリアの機能解と、*in vivo*における表現型の解析を通して、CypD依存的mPTがmnd2マウスの神経変性に関わっている可能性を検証した。

〔方法ならびに成績〕

1、mnd2マウスとCypD欠損マウスを交配し、CypD欠損mnd2マウスを作成した。mnd2マウスとCypD欠損mnd2マウスから脳ミトコンドリアを単離し、mPTに対する感受性を解析した。mnd2ミトコンドリアはカルシウム誘導性mPTに対して高い感受性を認めた。呼吸速度に差はないものの、カルシウム誘導性mPTに対してCypD欠損mnd2ミトコンドリアはmnd2ミトコンドリアに比べ強い抵抗性を示した。

2、表現型に関しては、CypD欠損mnd2マウスとmnd2マウスはともに体が小さく、体重は生後24日以降で野性型の約60%程度であった。この両者間で明らかな体重差を認めなかった。

3、Kaplan-Meier法を用いて生存分析を行ったところ、CypD欠損mnd2マウスとmnd2マウスの平均生存日数はそれぞれ39日と38日とほぼ同等であり、明らかな有意差を認めなかった。

4、神経症状の程度を比較するために、ワイヤ・ハンギングテストを行った。金網に捕まっている時間を測定し、神経筋障害の程度を評価した。CypD欠損mnd2マウスとmnd2マウスを比較して、明らかな有意差を認めなかつた。

〔総括〕

カルシウム誘導性mPTに対してCypD欠損mnd2ミトコンドリアはmnd2ミトコンドリアに比べ強い抵抗性を認めたが、体重、生存期間、筋力に関しては両者間で明らかな有意差を認めなかつた。以上よりmnd2マウスにおける神経変性に、CypD依存的mPTは重要な役割を担つていなかつたことが示唆された。

【97】

氏名	出 口 貫
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第23666号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
医学系研究科外科系臨床医学専攻	
学位論文名	Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition is not involved in neurodegeneration in mnd2 mutant mice (mnd2マウスの神経変性にCyclophilinD依存的ミトコンドリア膜透過性遷移現象は関与しない)
論文審査委員	(主査) 教授 奥村明之進 (副査) 教授 佐古田三郎 教授 武田 雅俊

論文審査の結果の要旨

細胞死の制御破綻は種々の疾患の原因になっており、その分子メカニズムの解明は疾患の病態・原因を解明する上で重要である。mnd2(motor neuron degeneration 2)マウスは線条体ニューロンの脱落を伴うパーキンソン病に似た症状を呈し、原因遺伝子産物0miの活性喪失により引き起こされるミトコンドリア膜透過性遷移現象(mPT:permeability transition)が症状の発症に関与している可能性が示唆されている。mPTはサイクロフィリンD (CypD) に依存してミトコンドリア膜透過性を亢進させ、細胞死を惹起する現象である。本研究では、mnd2マウスの諸症状にmPTが関わる可能性を検証するために、mnd2マウスとCypD欠損マウスの掛け合わせによりCypD欠損mnd2マウスを作製し、ミトコンドリアの機能とマウスの諸症状を解析した。CypD欠失により、mnd2マウス脳ミトコンドリアの低膜電位およびmPT感受性は回復できたにもかかわらず、mnd2マウスの諸症状の改善は認められなかった。以上より、mnd2 マウスでみられる神経変性においてCypD依存的mPTは中心的な役割を担っていないことが示唆された。mnd2マウスの神経細胞死のメカニズムについて新たな知見を加えた本研究内容は学位に値すると考える。