

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1528 号	氏 名	大北 真哉
審査委員	主査 和泉 唯信 副査 石澤 啓介 副査 沼田 周助		

題目 CELL TYPE-SPECIFIC LOCALIZATION OF OPTINEURIN IN THE STRIATAL NEURONS OF MICE: IMPLICATIONS FOR NEURONAL VULNERABILITY IN HUNTINGTON'S DISEASE

(マウス線条体ニューロンにおけるオプチニューリンの細胞特異的局在:ハンチントン病における神経脆弱性への影響)

Shinya Okita , Ryoma Morigaki, Hidetaka Koizumi, Ryuji Kaji, Shinji Nagahiro, Satoshi Goto

平成 24 年 1 月 27 日発行 Neuroscience 第 202 巻
363 ページ~370 ページに発表済

(主任教授 高木 康志)

要旨 Huntington 病 (HD) は、遅発性の運動、認知、および精神障害を引き起こす常染色体優性遺伝の神経変性疾患である。HD の線条体において、線条体介在ニューロンは比較的温存されているが、ドーパミン受容体である中型有棘ニューロン (medium spiny neuron: MSN) は進行性変性が認められる。線条体ニューロンにおける細胞特異的な減少のメカニズムを解明するため、本研究では、中枢神経系のあらゆるところに発現するタンパク質 optineurin (OPTN) に着目し、HD における線条体の特異的な神経減少パターンと OPTN 発現との関連性を病理学的に評価するため、正常なマウスを用いて、線条体とその他の脳部位に分けて OPTN 発現の分布を免疫組織染色学的手法を用いて検討した。

得られた結果は以下の通りである。

1. 正常マウスの線条体とそれ以外の脳組織全体における Western blot 解析において、OPTN の発現量は線条体では、その他の部位よ

り有意に低下していた。

2. 免疫組織染色学的検討において、OPTN の発現は線条体以外の脳組織に広く分布して認められたが、線条体では散在しており、わずかのニューロンに認められるのみであった。

3. 二重免疫組織染色を行うと、介在ニューロンのマーカーである choline acetyltransferase および neuropeptide Y に陽性反応を示した細胞はすべて OPTN にも強い陽性反応を示した。

4. 介在ニューロンマーカーの parvalbumin に対して陽性反応を示した細胞のうち 91% は OPTN 対しても強い陽性反応を認めた。

5. OPTN 発現の高い細胞において、いずれも線条体 MSN のマーカーである dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa に対して陰性であった。

以上から、正常マウス脳組織において OPTN は介在ニューロンに豊富に存在するが、線条体 MSN にはほとんど存在しないことが示された。HD 患者における線条体の神経細胞における OPTN が、介在ニューロンに多く発現しており、神経変性による細胞死に対して保護的に作用する可能性が示唆された。

本研究は神経変性疾患の線条体における病態を解明するために、細胞障害に対し防御作用を示す細胞因子を同定することの重要性を示しており、HD 患者に対する新たな治療法改善に寄与する可能性が大きく、学位授与に値すると判定した。