

氏 名 (本籍)	菅 野 直 人 <small>すげ の なお と</small>
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2 5 6 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 0 年 3 月 2 5 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 (博 士 課 程) 医 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	低 濃 度 ロ テ ノ ン 存 在 下 に お い て α -synuclein の serine129 リン酸化は小胞体ストレスを介した細 胞死に関連する

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 糸 山 泰 人 教 授 荒 井 啓 行
教 授 堂 浦 克 美

論文内容要旨

α -Synuclein は、パーキンソン病の病理においてもっとも重要な存在であるレビー小体 (Lewy bodies ; LB) および Lewy Neurites の主要構成成分である。LB 中に存在する α -synuclein のおよそ 90% が serine 129 でリン酸化されている事が知られているが、この修飾が神経変性におよぼす影響についてはよくわかっていない。本研究では、 α -synuclein を過剰発現させた SH-SY5Y 細胞を用いることにより、serine 129 のリン酸化とアポトーシス経路の関連について検討を行った。ミトコンドリア複合体 I 阻害剤であるロテノン暴露後、LB 類似の特徴を有する細胞内凝集体が観察された。しかし、凝集体は serine 129 のリン酸化を抑制する変異体 (S129A) ではごく少数であった。ロテノン暴露後に、野生型 α -synuclein 過剰発現細胞では、unfolded protein response (UPR) 関連分子の誘導が認められ、これらはミトコンドリアの破綻、酸化ストレス生成、caspase-3 の活性化に先行していた。中でも、PERK 経路の一員である Phosphorylated-eIF2 α が早期に著しい活性を認めた。一方で、S129A 発現細胞では UPR の活性化がほとんど認められなかった。 α -synuclein の凝集体は ER-Golgi intermediate compartment に位置し、これは ER-Golgi 輸送の障害を反映していると考えられた。 α -synuclein の毒性は serine 129 のリン酸化に依存し、ミトコンドリア機能不全・下流 caspase の活性化は、ER ストレスがトリガーとなっていると考えられた。

審査結果の要旨

α -Synuclein はパーキンソン病の病理においてもっとも重要な存在であるレビー小体 (Lewy bodies ; LB) および Lewy Neurites の主要構成成分である。LB 中に存在する α -synuclein のおよそ 90% が serine 129 でリン酸化されている事が知られているが、この修飾が神経変性におよぼす影響についてはよくわかっていない。本研究では、 α -synuclein を過剰発現させた SH-SY5Y 細胞を用いることにより、serine 129 のリン酸化とアポトーシス経路の関連について検討を行った。

ミトコンドリア複合体 I 阻害剤であるロテノン暴露後、LB 類似の特徴を有する細胞内凝集体が観察された。しかし、凝集体は serine 129 のリン酸化を抑制する変異体 (S129A) ではごく少数であった。ロテノン暴露後に、野生型 α -synuclein 過剰発現細胞では unfolded protein response (UPR) 関連分子の誘導が認められたが、これらの誘導はミトコンドリアの破綻、酸化的ストレス生成、および caspase-3 の活性化に先行していた。なかでも、PERK (PKR-like ER kinase) 経路の一員である Phosphorylated-eIF2 α が早期に著しい活性を認めた。一方で、S129A 発現細胞では UPR の活性化がほとんど認められなかった。 α -synuclein の凝集体は ER-Golgi intermediate compartment に共在し、これは ER-Golgi 輸送の障害を反映していると考えられた。 α -synuclein の毒性は serine 129 のリン酸化に依存し、ミトコンドリア機能不全・下流 caspase の活性化は、ER ストレスがトリガーとなっていると考えられた。

本研究は α -synuclein の神経毒性には serine 129 リン酸化が関与することを明らかにしていたものであり、博士 (医学) の学位論文に値すると考える。

