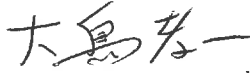
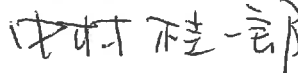
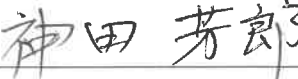





審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	甲 第 (312) 号	氏名	森 慎一郎
審 査 担 当 者	主 査 副主査 副主査	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">  大島 孝一  中村 圭一郎  神田 芳郎 </div> <div style="text-align: right;">  (印)  (印)  (印) </div> </div>	
主論文題目： Expanded polyglutamine impairs normal nuclear distribution of fused in sarcoma and poly(rC)-binding protein 1 in Huntington's disease (ハンチントン病において異常伸長したポリグルタミンが FUS と PCBP1 の核内での分布を阻害する)			

審査結果の要旨 (意見)

ハンチントン病(HD)は、ハンチンチン蛋白質のポリグルタミンリピート伸長を伴う遺伝性神経変性疾患であり封入体がみられる。孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の神経組織に認められる封入体は、RNA 結合たんぱく質の TARDBP -binding protein-43 (TDP-43)が蓄積であることが判明している。今回の4例のHD剖検症例の研究では、FUSは4例で神経核内封入体と共局在していた。また3例でPCBP1の共局在も観察された。さらに核内封入体を伴う神経細胞ではFUSまたはPCBP1の核内での分布の異常が認められた。このことは、RNA結合蛋白質の機能障害を引き起こす可能性があり、神経細胞変性を誘引する可能性があり、ハンチントン病(HD)の機序の可能性がある。今回の研究は、臨床治療へも応用が多いに期待される成果である。審査にあたり、主査・副査より、今後の展開、また実験系の可能性に対する質問にも的確に回答が得られている。この論文は十分に学位に値するものと考えられる。

論文要旨

孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の神経組織に認められる封入体の主要な構成たんぱく質が TARDBP-binding protein-43 (TDP-43)であることが判明した。TDP-43はRNAの安定化などにかかわるRNA結合たんぱく質であり、その後 TARDBP 遺伝子異常が家族性 ALS を起こすことが分かった。以降、FUSを含むいくつかのRNA結合たんぱく質の遺伝子が家族性 ALS の原因遺伝子として同定され、神経変性疾患の病態にRNA結合蛋白質の関連していることが示されている。ハンチントン病(HD)は、ハンチンチン蛋白質のポリグルタミンリピート伸長を伴う遺伝性神経変性疾患である。異常に伸長したポリグルタミンが形成する核内封入体が神経細胞で認められる。本研究では、4例のHD剖検症例において神経細胞における核内封入体とRNA結合蛋白質の関連を研究した。その結果、FUSは4例で神経核内封入体と共局在していた。また3例でPCBP1の共局在も観察された。さらに核内封入体を伴う神経細胞ではFUSまたはPCBP1の核内での分布の異常が認められた。FUS、PCBP1の凝集と正常な分布の阻害は、RNA結合蛋白質の機能障害を引き起こす可能性があり、HDにおける神経細胞変性の機序の一つと考えられた。