

第5領域 (公募班員)			
研究課題名	線虫をモデルとしたタウオパチーの分子メカニズムの解析		
研究代表者名	三谷 昌平	E-mail	mitani1@research.twmu.ac.jp
所属・職名	東京女子医科大学医学部・助教授		
研究分担者名			
分担者所属			
研究成果報告書 タウ蛋白質は神経原繊維変化に蓄積しており、脳の老化に重要である。FTDP-17型タウ変異蛋白質の発現により、認知症様症状を来すことで知られる。タウオパチーは神経細胞死を起こすことで、認知症などの疾患の原因となっていると考えられる。タウオパチーの分子メカニズムを解明するために、線虫神経系にトランスジェニックとして、FTDP-17型変異体あるいは野生型タウを強制発現し、表現型の再構成を行うことに成功した。このトランスジェニック個体を用いて、gene chip解析を行い、候補遺伝子の絞り込みと機能解析を行っている。 これとは並行して、神経細胞死の原因の1つとして知られる小胞体ストレスの分子メカニズムの解析を行っている。線虫で、gon-1 (ADAMTS メタロプロテアーゼ) 変異体は生殖腺の伸長に異常が見られることが知られていた。Cytochrome b をオルガネラマーカーとして使用することにより、この時に、小胞体の形態に異常が出ることが分かった。そこで、小胞体ストレスのマーカーである hsp-4 (BiP) のトランスジェニックで調べたところ、gon-1 遺伝子のノックダウンにより、誘導を受けることが分かった。Gon-1 表現型は、同時に dpf (dipeptidyl peptidase IV) 遺伝子の機能低下を起こすことで抑圧される。dpf 遺伝子のノックアウト株と、そのトランスジェニック株を用いて、dpf 遺伝子の細胞内発現およびペプチダーゼ活性が重要であることが明らかになり、DPF 蛋白質の細胞内過剰発現により、小胞体ストレスが起こることが分かった。dpf 遺伝子変異体に gon-1 RNAi を施すと同時に、小胞体ストレス信号伝達に関わっている分子群 IRE1、ATF6、PERK などのホモログの RNAi を行ったところ、IRE1 と XBP1 のホモログのみで、dpf ノックアウトによる抑圧が解除された。従って、dpf 遺伝子は、通常は、IRE-1/XBP-1 のパスウェイを介して Gon-1 表現型を抑圧していることが明らかになった。また、線虫の gon-1 以外の metaloprotease に対する RNAi を行ったところ、そのうちの一部で、DTC 以外の組織での小胞体ストレスが誘導されることが見出された。これらの小胞体ストレスに対する線虫での分かった現象をヒト細胞で確認するために、HEK293 細胞に ADAMTS9 の siRNA あるいは、線虫の dpf 遺伝子とトランスフェクトしたところ、同様の小胞体ストレスが起こることが確認された。メタロプロテアーゼおよび dpf などのプロテアーゼが小胞体ストレス現象の中でどのように作用しているか、その詳細な分子メカニズムを解析中である。			