

P218 Machado-Joseph 病の原因遺伝子産物 MJD1 の分解に関与する因子の同定

松本雅記、矢田雅佳、畠山鎮次、北川雅敏、中山敬一 (九大生医研、CREST・JST)

Machado-Joseph 病 (MJD) では、MJD1 タンパク質のポリグルタミン領域の異常伸長が認められ、神経細胞内凝集体が形成される。この凝集体は抗ユビキチン抗体で染色されることから、ポリグルタミン病とユビキチン・プロテアソーム系の関連が推定されてきたが、その詳細は不明であった。我々は MJD1 タンパク質がユビキチン・プロテアソーム系で分解を受けていることを見出し、そのユビキチン化に必要な酵素群の分子同定を行った。その結果、これらの分子が MJD1 の分解量を調節することによってその発現量を規定することを見出した。本発表ではこれらのメカニズムを応用した MJD の遺伝子治療の可能性にも言及したい。

P219 神経栄養因子シグナリングと Shc ファミリー分子

中村岳史^{1,2}、佐藤仁彦^{1,2}、小島拓哉²、広瀬英司²、太田安隆³、森望^{1,2}

(1 CREST・JST、2 長寿研、3 Harvard Medical School, USA)

リン酸化チロシン経路のアダプター分子である Shc ファミリーは 3 つのメンバー (Shc, N-Shc, Sck) から成り、おもに細胞外刺激により活性化されたチロシンキナーゼから Ras/Erk の活性化に至る経路で働いている。われわれは、中枢神経系だけで発現しているメンバーである N-Shc を単離し、神経系の情報伝達 (特に神経栄養因子シグナリング) におけるその特異的役割を解明することを目指して、特異的な結合分子や新規リン酸化部位の存在などを明らかにしてきた。その過程で単離された TrkA 等と関連して働く新規 p250-RhoGAP 分子の解析結果を含めて、神経栄養因子シグナリングの新たな一面について考察する。

P220 神経細胞における N-Shc と Sck の構造と機能分別：遺伝子構成、発現変動、シナプス局在およびシグナル分別

佐藤仁彦、小島拓哉、中村岳史、森望 (CREST・JST、長寿研)

我々は、Shc の神経系ホモログである N-Shc と Sck に注目し解析を進めた。その結果、1) N-Shc はマウス発達期脳において生後 7 日をピークに発現が上昇すること、2) 免疫沈降法により N-Shc と NMDA 受容体の共沈が認められること、3) 蛍光抗体法により NMDA 受容体や synaptophysin と N-Shc との共局在が認められることが明らかになった。その結果、N-Shc はシナプス近傍で NMDA 受容体を介した神経活動時のシグナル伝達に関与することが示唆された。また、4) N-Shc, Sck の遺伝子構成および Sck の全長構造を明らかにし、5) Sck は Src 系シグナルの下流で未知のチロシンリン酸化分子 pp135 と結合することを明らかにした。これらに基づき、神経栄養因子系以外のシグナル応答に関する N-Shc, Sck の意義を論ずる。

P221 N-Shc, Sck によるムスカリニック m1 受容体ならびに IGF-1 受容体シグナルの選択的伝達

上園保仁^{1,4,6}、渋谷泉^{2,6}、豊平由美子³、柳田俊彦⁴、横尾宏毅⁴、中村岳史^{5,6}、柳原延章³、和田明彦⁴、森望^{5,6} (1 長崎大医、2 産業医大生理、3 産業医大薬、4 宮崎医大、5 長寿研、6 CREST・JST)

Shc などのアダプター蛋白質群は上流のシグナルを下流へ伝える役割を持つ。中枢に特異的に発現している N-Shc, Sck の役割について、アフリカツメガエ卵母細胞発現系を用いて、中枢に発現しているムスカリニン性 m1 受容体、及び Insulin-like growth factor 受容体 (IGF-1R) シグナルのアダプター蛋白質の関与を検討した。

m1受容体を介したm1受容体脱感作作用には N-Shc, Sck の両者が関与し、IGF-1Rを介しておこる卵細胞成熟作用には N-Shc のみが関与することが示された。アダプター蛋白質群は中枢において、上流のシグナルを分別して下流に伝えている可能性が示唆される。

P222 神経可塑性とSCG10：ラット海馬 NMDA 受容体活性化に伴う神経突起伸展関連分子 SCG10 のリン酸化誘導

森井博史、山田登美子、森望 (CREST・JST, 長寿研)

SCG10ファミリー (SCG10, SCLIP, RB3) は神経突起伸展関連分子の一つであり、視覚野での発達可塑性並びに海馬 LTP に伴い誘導される後期応答遺伝子の一つである。これらの蛋白質は微小管カタスロフィー促進活性を持ち、神経細胞骨格系の再構築に関連していると考えられる。また、このような作用が蛋白質リン酸化により抑制されると考えられている。今回、我々はラット海馬において SCG10 蛋白質が NMDA 受容体の活性化に伴い、MAP キナーゼによりリン酸化されることを見出し、このような神経活動依存的な SCG10 のリン酸化状態の変化が細胞骨格系の調節を行い、最終的には神経構造可塑性に寄与している可能性が示唆された。

P223 視覚野発達期可塑性と SCG10：脳由来神経栄養因子 BDNF 注入による子ネコ大脳視覚野並びに視床外側膝状体でのSCG10ファミリー遺伝子の誘導

今村一之^{1,2}、森井博史^{2,3}、山田登美子^{2,3}、俣賀宣子⁴、中館和彦¹、渡辺恭良^{1,2,5}、森望^{2,3}

(1 O.B.I, 2 CREST・JST, 3 長寿研, 4 理研, 5 大阪市大)

BDNF などの神経栄養因子は視覚野発達期において神経活動依存的回路形成の調節を担っている。この BDNF による構造可塑性を裏付けるため、大脳視覚野への BDNF 注入による神経突起伸展関連分子の遺伝子変化を探索した。BDNF 注入は、視覚野並びに視床外側膝状体 (LGN) において微小管調節因子である SCG10 ファミリー遺伝子の有意な増加が認められた。それに対して、アクチン関連分子であるGAP43の変化は検出できなかった。このことは、BDNF が SCG10 ファミリー遺伝子調節を介して、微小管を調節し、発達期における構造可塑性に寄与している可能性を示唆するものである。

P224 NRSF による神経遺伝子制御の分子機構：転写抑制補因子および基本転写因子群との機能連関

村井清人^{1,2}、小島拓哉¹、鳴瀬善久¹、森望^{1,2} (1国立長寿研・分子遺伝, 2CREST・JST)

NRSF を介した神経特異的遺伝子発現の分子機構を解明した。NRSF の機能ドメインを決め、それが mSin3-HDAC 複合体をリクルートすることによりクロマチン構造を変換する転写抑制機構を提唱した。また、NRSFが基本転写因子と直接、相互作用することも明らかにした。特に、TBP が NRSF のN末端とC末端の転写抑制ドメインに結合したが、NRSF のC末の構造を崩すとこの結合は解除され、また、転写抑制能も失われた。従って、NRSF による神経遺伝子の制御にはクロマチン変換と基本転写因子との直接作用が必須であるといえる。さらに、NRSF 遺伝子を単離し、神経分化における上流の制御、神経細胞における特異的バリアントの発現とその実態を明らかにした。