

P262 ポリグルタミンによる神経細胞変性に関わる蛋白質の生化学的な同定と解析

田中敬子、平林美穂、井上浄、ポピエル明子、堀清次、垣塚彰 (O.B.I.、CREST・JST)

様々な神経変性疾患において、神経細胞死、変性蛋白の蓄積、細胞質の空胞化などの病理像が見られ、これらは神経変性疾患の共通のメカニズムを反映していると考えられる。我々は、MJD 蛋白質の伸長したポリグルタミン部位に結合する蛋白質として PIP-1 (AAA+ family の ATPase 蛋白質) を精製・同定し、上述のような病態への関与を検討した。その結果、PIP-1 が種々の変性蛋白の凝集体上に局在すること、PIP-1 の ATP 結合領域の変異体が細胞質に空胞を形成した後細胞死を誘導することを見出した。これらのことから、PIP-1 は神経細胞変性における病態に深く関与する分子であると考えられた。

P263 ポリグルタミンによる神経細胞変性に関わる遺伝子の遺伝学的な同定と解析

東山浩之、藤掛伸宏、垣塚彰 (O.B.I.、CREST・JST)

ポリグルタミンが引き起こす細胞死のシグナル伝達に関わる遺伝子を同定する目的で、まず、ドロソフィラの複眼原基特異的プロモーターを使用し、ポリグルタミンを発現させたトランスジェニックショウジョウバエを作製した。このトランスジェニックショウジョウバエでは光受容体細胞と色素細胞の欠失、個眼の融合及び複眼の陥凹を伴う複眼の変性が観察された。続いて、染色体上の種々の欠失した領域をもつ 変異体約 200 系統を用いてこのトランスジェニックショウジョウバエの遺伝的交差の解析を行い、複眼の変性を増強する系統と変性を抑制する系統を複数得た。本発表では、欠失領域に同定した責任遺伝子の一つについて、その解析結果を報告する。

P264 ASK1 ノックアウトマウスの樹立と解析

松沢厚、飛梅圭、一條秀憲 (東京医歯大院総研、CREST・JST)

ASK1 は、酸化ストレスや TNF などに応答し、下流の JNK 及び p38 両経路を活性化する MAPKKK であり、ASK1 の強い活性化はアポトーシスを誘導する。我々は、ASK1 の生理的役割を検証する目的で、ASK1 ノックアウトマウスを樹立した。胎児線維芽細胞を用いて、様々なストレス刺激に対する反応性を解析したところ、炎症性サイトカインや酸素ストレス誘導性のアポトーシスに対して、ASK1 ノックアウトでは野生型に比べ有意に耐性であることが判明した。この時、JNK 及び p38 の持続的活性も低下しており、ASK1-JNK/p38 経路が、これらのアポトーシス誘導シグナルに必須であることが明らかとなった。

P265  $Ca^{2+}$ シグナルによる ASK1-p38 MAP キナーゼ系の制御

武田弘資、一條秀憲 (東京医歯大院総研、CREST・JST)

ASK1 は JNK ならびに p38 MAP キナーゼ経路を活性化しうる MAPKKK である。本発表では、ASK1 が  $Ca^{2+}$  シグナルにおいて重要な機能をもつことが明らかになったので報告する。ASK1 は、 $Ca^{2+}$  刺激依存性に  $Ca^{2+}$ /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) と結合し、活性化された。さらに、ASK1 ノックアウトマウス由来の細胞では  $Ca^{2+}$  による p38 の活性化が著しく減弱していることが判明し、ASK1 は CaMKII を介した  $Ca^{2+}$ シグナルによる p38 の活性化に必須の機能をもつと考えられた。