

P266 ポリグルタミン病における ASK1 を介した神経細胞死の分子メカニズム

西頭英起、一條秀憲 (東京医歯大院総研、CREST・JST)

ポリグルタミン病の発症は、伸長したポリグルタミン鎖を含む原因遺伝子産物に由来する凝集体が神経細胞内に蓄積することと密接に関係している。しかし、それが神経細胞死に至る分子機構については未だ不明な点が多い。我々は、1) ポリグルタミン凝集体が小胞体ストレスを誘導すること、2) JNK/p38 経路において MAPKKK として機能する ASK1 が小胞体ストレス誘導性アポトーシスに必須であること、3) ASK1(-/-)由来の初代培養細胞を用いた解析により、ポリグルタミン誘導性細胞死に ASK1 が必要であることを明らかにした。以上の結果は、小胞体ストレス-ASK1 系を介したアポトーシスシグナルが、ポリグルタミン病の発症において重要な役割を果たしていることを示唆している。

P267 神経系前駆細胞の生存を制御するシグナル伝達

鎌倉幸子、大石康二、増山典久、後藤由季子 (東大分子細胞生物学研究所、CREST・JST)

神経系前駆細胞の生存を促進するシグナル伝達経路の解明を目的とし、マウス胎生 11 日終脳神経上皮の初代培養系を用いて解析を行った。神経系前駆細胞を *in vitro* で培養する際、bFGF や EGF などの増殖因子が不可欠であるが、我々は bFGF 受容体からいかなるシグナル伝達が生存を促進しているかを検討し、Akt 経路とそれ以外の生存シグナル伝達が重要であることを明らかにした。増殖因子以外にも、細胞密度依存的な生存促進因子の存在が示唆され、細胞間相互作用に関わる Notch の生存促進効果が認められた。

P268 プリオン病関連微量因子同定へ向けての抗体工学的戦略

古田大、江口睦志、伊藤卓、高井恵理子、田中寅彦、金子清俊 (国立精神・神経七、CREST・JST)

細胞膜マイクロドメイン “Lipid Rafts” にはプリオン病関連因子の局在が強く示唆されている。我々はその個々の構成タンパク質を同定、解析する目的で、二次元分離タンパク質に対して直接特異抗体を取得する Two-dimensional electrophoresis/phage panning (2D-PP) 法を開発した。また、これに関連して高効率抗体スクリーニングを実現するため、新しい概念に基づく完全合成型 “Sequence-arrayed scFv library” を作製した。現在のところ、このシステムの効果を示すいくつかのデータが得られている。

P269 プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) 高発現 トランスジェニックマウスを用いた PrP 関連因子の検索

伊藤卓、古田大、高井恵理子、江口睦志、田中寅彦、金子清俊 (国立精神・神経七、CREST・JST)

プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) の生理機能もしくは感染機構に関連する分子群の同定および機能解析を目的とした。PrP^{Sc} 高発現トランスジェニック (Tg) マウスと野生型 (WT) マウス的大脑から膜画分である lipid rafts を抽出し、二次元電気泳動によりプロファイリングを行い比較検討した。その結果 PrP^{Sc} の高発現と連鎖して発現量の増加するスポットを見いだした。この分子の同定および PrP^{Sc} との相互作用解析を行った。