

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	逢坂 麻由子
論文審査担当者	主 査	内科学	鈴木 則 宏	
精神神経科学	三 村	將	解剖学	仲 嶋 一 範
解剖学	相 磯	貞 和		
学力確認担当者：			審査委員長：	三村 將
			試問日：	平成27年12月28日
<b>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</b>				
論文題名：Evidence of a link between ubiquilin 2 and optineurin in amyotrophic lateral sclerosis (ubiquilin2とoptineurinによるALS/FTD共通分子病態)				
<p>本研究は、筋萎縮性側索硬化症amyotrophic lateral sclerosis (ALS) の原因遺伝子であるubiquilin 2 (UBQLN2) の分子・病態機序の解明を目的とした。神経系培養細胞株に野生型または変異型UBQLN2を発現させ、変異型において細胞質に封入体が形成されることを確認した。またALS関連タンパク質であるoptineurin (OPTN) は発現させることにより、小胞においてUBQLN2タンパク質と共局在し、それぞれのALS変異ではその局在が失われることを確認した。上記の結果はUBQLN2とOPTNがALSの病態分子カスケードへ関与し、新規病態スペクトラムをなしていることを示唆していると考えられた。</p> <p>審査では2つ以上の突然変異の選択基準について問われたが、比較的大家系から同定された突然変異を順に入れていると回答された。突然変異の数を増やす前に、4カ所それぞれについての単一突然変異を作成し検討した後、2つの組み合わせを作成するという順番が適切ではなかったのかと指摘がなされた。後の実験で単一突然変異の種類によって表現型が異なる報告があり、現在別の単一突然変異を導入したタンパク質で同様の実験を試みていると回答された。細胞死の定量は行ったのかという質問については、今回の実験系では適切な細胞死の定量が行えず、今後有効な方法を検討する旨が回答された。また、superoxide dismutase 1 (SOD1) 変異ALSモデルマウスでの検討が、どのようなストレスがALSの発症に結びつくのかという機序を明らかにする点で必要ではないかと問われた。今回の研究ではTAR DNA-binding protein (TDP) 43 proteinopathyを研究の対象としており、SOD1に関しては培養細胞系で一部の解析しか行っていない。しかしSOD1変異モデルマウスでの解析を今後の検討課題としたいと回答された。孤発性ALSについて今回提示したメカニズムが関与しているのかという問いがあった。孤発性ALSの一部で家族性ALSと同様の遺伝子異常がみつかっており、今後さらに遺伝子変異が見つかる可能性が高い。そのため発症機序は家族性ALSと同様であると推測され、そのうちの一部が今回提唱した機序で発症すると推測できる旨が回答された。本実験が治療と結びつく可能性について問われたが、progranulinは外分泌タンパク質であり、外から補うことで機能を回復する可能性があることが回答された。また、本実験以外ではTDP43に対する抗体治療、TANK-binding kinase 1の補充などが治療に結びつく可能性があることも回答された。</p> <p>以上のように、本研究では検討すべき課題を残しているものの、UBQLN2がOPTNと相互作用しALSの病態分子カスケードに関与している可能性を明らかにしたという点で、基礎的・臨床的に有意義な研究であると評価された。</p>				