

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	逢坂 麻由子
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis ; ALS) は脳脊髄の運動ニューロンが変性することで死に至る疾患である。近年Dengらによりubiquilin2遺伝子 (UQ2) が家族性ALS原因遺伝子として同定された。ALS関連UQ2変異は代表的なものとしてPXX repeat regionに5つの点変異が報告されている。</p> <p>私はALS関連変異UQ2 プラスミドを作成しその生化学的特徴を検討した。1つの変異から最大4つの変異が入ったものまで作成し、神経系培養細胞にUQ2を発現させ免疫ブロットを行った。変異型UQ2を発現させた細胞では点変異数に相加的に高分子量複合体が確認された。この結果はPXX repeat regionはタンパク質のfoldingもしくは立体構造に関与しており、同部位に変異が入るとその機能が失われることを示唆している。次に野生型、変異型UQ2発現培養細胞で免疫染色を行ったところ、変異型発現細胞において変異数が増えるにつれて有意に細胞質に封入体が形成されていることを確認した。この封入体においてubiquitinとP62が変異UQ2と共局在していた。さらに野生型もしくは変異型UQ2を発現させたATG5 knock down MEF細胞において封入体数の変化を検討したところ、変異型発現細胞で有意に封入体数が増えていることを確認した。以上より封入体はautophagyにより制御されていることが示唆された。</p> <p>さらに別の家族性ALS原因遺伝子であるoptineurin (OPTN) とUQ2の関連を検討するため両者を培養細胞に発現させた。OPTNはvesicleを形成しUQ2、Rab11、APG9L1、ATG16やULK1と共局在しており、recycling endosomeの性質を持ちautophagyの早期段階に関与することを確認した。次にALS関連UQ2変異とOPTN変異のvesicleの形成への関与を検討した。変異型UQ2と野生型OPTNを培養細胞に発現させたところ、変異型UQ2は封入体を形成しOPTNとは共局在しなくなった。一方で野生型UBQLN2と変異型OPTNを培養細胞に発現させたところ、OPTNはvesicleを形成せず共局在はしていなかった。</p> <p>私は以上より家族性ALSに関与する2つの異なる分子が共にタンパク質分解に関わるendosomal vesicleに関与しており、endosomeとautophagyをつなぐ機能を持ち、endosomeの新規のタンパク質品質管理機構を形成していることを確認した。UQ2、OPTNそれぞれの変異が同一のendosomal vesicleの形成に障害をおよぼすことは、ALSの病態分子カスケードへの関与の可能性を示すとともに、OPTNとUQ2がALSの新規病態スペクトルをなしていることを示唆していると言える。</p>				