

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	三 橋 佳 奈
論文審査担当者	主 査	内科学	鈴木 則 宏	
	解剖学	仲 嶋 一 範	分子生物学	塩 見 春 彦
	精神神経科学	三 村 将		
学力確認担当者：			審査委員長：仲嶋 一範	
			試問日：平成30年 1月30日	
(論文審査の要旨)				
論文題名： <i>De novo</i> design of RNA-binding proteins with a prion-like domain related to ALS/FTD proteinopathies (プリオン様ドメインを持つ人工RNA結合タンパク質を用いたALS/FTD病態の検討)				
<p>近年、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)/前頭側頭型認知症 (FTD) の原因遺伝子が次々と同定されている。本研究では原因遺伝子の多くがRNA結合タンパク質 (RBP) をコードしていることに着目し、ALS/FTD関連RBPの共通構造であるRNA recognition motif (RRM) とプリオン様ドメイン[(グリシン/セリン-チロシン-グリシン/セリン) の繰り返し配列とグルタミンが富むことが特徴]とALS分子病態で重要と考えられる核外搬出シグナルを持つcDNAを人工的にデザインし、ALS/FTDの病態再現を細胞・生化学的に検討した。結果、この人工ALS/FTD関連RBPはストレス顆粒の構成分子となり、細胞質封入体形成、細胞毒性を引き起こしALS/FTD分子病態を再現できることが示唆された。</p> <p>審査では、ALS/FTDの病態は同一であるかと問われた。同一家系内でALSとFTDが混在して発症している点から、これらの病態は同一であると考えられ、凝集のシードができる神経細胞の環境の違いで病態が異なる可能性があるかと回答された。この人工タンパク質をどのように治療に結びつけられるか、本人工タンパク質でも伝播するかと問われた。薬剤スクリーニングで有用になると考えられ、プリオン様ドメインを含むALS/FTD関連RNA結合タンパク質は異常タンパク質が伝播するという既報告もあり、本タンパク質も伝播する可能性はあると回答された。ALS病態でRNA品質管理とタンパク質品質管理機構は関連があるかと問われた。RNA管理機構に関与する遺伝子変異で形成される細胞質封入体はタンパク質管理機構関連マーカーp62も陽性になることから、関連する可能性があるかと回答された。本人工分子は一度核に入ることが重要か、なぜ植物由来のRRMを使用したかと問われた。それに対し、先行研究では核移行後の細胞質局在が重要であると示されていること、また、ALS/FTD関連RBPに結合するRNAは非共通のものも多数有り、特異的RNAの結合を避けるためなるべくヒトから離れたRRMを使用したと回答された。本実験では神経細胞以外でも細胞質封入体を認めるが、ALSはなぜ神経症状のみ発症すると考えるか、本実験からALSと同様の病態を再現できると言いきれるかと問われた。神経細胞は非分裂細胞で変性を起こしやすいと考えるが、株化細胞だけでは病態再現したとは言いきれないため、初代培養神経細胞も検討すべきと回答された。感覚神経にALS病態が出ないのか、また、内因性のRNA結合タンパク質に今回作成したcDNAの要素を入れ替える実験はしたかと問われた。それに対して今後検討したいと回答された。</p> <p>以上、本研究には今後さらに検討する課題が残されているものの、ALS/FTD分子病態の要素を簡素化させ、今後さらなる病態解明につなげられる有意義な研究であると評価された。</p>				