

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	岡 田 健 佑
論文審査担当者 主 査 内科学 中 原 仁 脳神経外科学 戸 田 正 博 解剖学 仲 嶋 一 範 精神神経科学 内 田 裕 之 学力確認担当者： 審査委員長：戸田 正博 試問日：2024年12月24日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Multiple lines of evidence for disruption of nuclear lamina and nucleoporins in FUS amyotrophic lateral sclerosis (FUS変異による筋萎縮性側索硬化症に関連する核膜と核膜孔の障害を示す多角的な証拠)				
筋萎縮性側索硬化症における核膜や核膜孔の障害との関連性については、これまで明確な結論には至っていなかった。本研究では、FUS (Fused in sarcoma) 遺伝子変異に着目し、ゲノム編集技術を用いて作成したモデルマウスに加えて、患者由来iPS細胞や死後組織を用いて、核膜および核膜孔の障害を示した。 審査では初めに、FUSタンパク質と核膜障害の関連性について問われ、FUSタンパク質が核膜関連遺伝子のmRNAに結合することが示されており、変異FUSタンパク質が核膜関連遺伝子のRNA品質管理障害をきたし、核膜障害を引き起こしていると考えられると回答した。続いて、変異が片側のアレルに存在するヘテロマウスを用いており、正常なタンパク質と変異タンパク質が混在しているが、正常なタンパク質が代償しきれない理由について問われ、変異タンパク質が正常なタンパク質を取り込んで凝集することが一因となっていると回答された。続いて、今回作成したモデルマウスでは、FUSタンパク質が増加している理由を問われ、ヒト死後病理でもFUSタンパク質が増加することが示されており、FUSタンパク質が分解されずに凝集体を形成するためであると回答した。続いて、FUSタンパク質の増加と変異FUSタンパク質の影響はどちらが病態に影響を与えているのかと問われ、今回の研究ではこの点について介入できておらず、今後のさらなる解析や検討が必要であると回答された。続いて、本邦における家族性筋萎縮性側索硬化症ではSOD1遺伝子変異が最多であるが、FUS遺伝子に着目した理由を問われ、SOD1遺伝子変異の筋萎縮性側索硬化症は発症時期や進行に差があることが知られており、若年発症であるFUS遺伝子変異に着目したと回答した。続いて、核膜や核膜孔の障害は、他の神経変性疾患でも認められているのかと問われ、パーキンソン病やアルツハイマー型認知症で示されていると回答された。続いて、DNA障害は核膜障害または変異FUSタンパク質のどちらが主たる要因であるかと問われ、患者iPS細胞から分化誘導した運動ニューロンでは、特定の遺伝子にDNA障害は認めず、核膜障害または変異FUSタンパク質のどちらかを決定することはできなかったが、その両方が影響している可能性もあると考えられると回答した。続いて、FUSタンパク質の機能と分布について問われ、細胞種を問わず発現し、DNA障害の修復など多岐に渡る役割があると回答した。続いて、同じ運動ニューロンでも障害される細胞とされない細胞が存在するがその差について問われ、今回の研究ではこの点について介入できておらず、今後のさらなる解析や検討が必要であると回答された。 以上、本研究ではFUSタンパク質の増加と変異FUSタンパク質の病態への寄与など今後さらに検討すべき課題は残すものの、ゲノム編集技術を用いて作成したモデルマウス・患者由来iPS細胞・死後組織を用いて、核膜および核膜孔の障害を明らかにした点で、有意義な研究であると評価された。				