

二国間交流事業 共同研究報告書

平成 23年 3月 31日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

独立行政法人理化学研究所

共同研究代表者所属・部局 ・構造神経病理研究チーム

職・氏名 チームリーダー・貫名 信行

1. 事業名 相手国(インド)との共同研究 振興会対応機関(DST)

2. 研究課題名 ハンチントン病におけるユビキチンプロテアソーム系の解析

3. 全採用期間

平成 21 年 6 月 1 日 ~ 平成 23 年 3 月 31 日 (1 年 10 ヶ月)

4. 研究経費総額

(1) 本事業により交付された研究経費総額 2,000 千円

初年度経費 1,000 千円、 2年度経費 1,000 千円、 3年度経費 _____ 千円

(2) 本事業による経費以外の国内研究経費総額 2,000 千円

5. 研究組織

(1) 日本側参加者

氏名 <small>(ふりがな)</small>	所属・職名	研究協力テーマ
ぬきなのぶゆき 貫名 信行	独立行政法人理化学研究所 ・チームリーダー	ハンチントン病におけるユビキチンプロテアソーム系の解析
ごすわみあなん GOSWAMI, Anand	独立行政法人理化学研究所 ・訪問研究員	
きのよしひろ 紀 嘉浩	独立行政法人理化学研究所 ・研究員	
みやざきはるこ 宮崎晴子	独立行政法人理化学研究所 ・研究員	

(2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名 National Brain Research Center・Associate Professor・Nihar Ranjan JANA

(3) 相手国参加者（代表者の氏名の前に○印を付すこと）

氏名	所属・職名（国名）	研究協力テーマ
JANA, Nihar Ranjan	National Brain Research Center ・Associate Professor (India)	Understanding the role of ubiquitin proteasome system dysfunction in the pathogenesis of Huntington's disease
GIRI, Ranjit	National Brain Research Center ・Associate Professor (India)	

6. 研究概要（研究の目的・内容・成果等の概要を簡潔に記載してください。）

1) 研究目的

ハンチントン病はその原因遺伝子の CAG リピートの伸長により、その遺伝子産物が伸長したポリグルタミンを含み、その神経毒性により、発症に至ると考えられている。その共通の病態基盤から他の遺伝性脊髄失調症や球脊髄性筋萎縮症などを含みポリグルタミン病と総称される。われわれ（共同研究者 Dr. Jana は当時我々の研究室の研究員であった）は伸長ポリグルタミン発現細胞においてプロテアソーム分解系の障害が起こることを報告した(Jana et al Hum Mol Genet 2001)。この発見はその後多くの研究室で確認されてきており(cited173)、その後のポリグルタミン病研究に大きな影響を与えてきた。その後 Dr. Jana は帰国し、インド脳科学研究センターにおいて研究室を構え、我々と共同研究を行ってきた。その成果はクルクミンがプロテアソームを阻害すること(Jana et al J Biol Chem 2004)、ポリグルタミンの分解に関わる CHIP の役割(Jana et al J Biol Chem 2005)、プロテアソーム阻害に関連する NFκB の活性化(Goswami et al J. Biol Chem 2006)等の仕事として結実した。Jana 研究室は主に in vitro の系を用いてプロテアソームに焦点を絞った研究を行い、われわれはハンチントン病モデルマウスを用いた in vivo の研究と細胞系から精製したポリグルタミン凝集体結合蛋白の解析に基づく仕事を行ってきた。後者の仕事では凝集体結合蛋白としてユビキチン結合蛋白のユビキリン、Tollip 等の同定を行い(Doi et al FEBS letter 2004)、またオートファジーに関連する P62 も同定した(Nagaoka et al J Neurochem 2004)。さらに我々は最近アミロイド誘導体がプロテアソーム活性化を通してポリグルタミン凝集を抑制することを報告した(Wong et al Hum Mol Genet2008)。このように我々と Jana 研はそれぞれに独自かつ協力的にポリグルタミン病に関連するプロテアソームを含む蛋白分解系の解析を行ってきたが、本共同研究では相互の得意分野をさらに発展させるとともに、それぞれの研究を補完する方向で共同研究を行い、ポリグルタミン病を中心とする神経変性疾患における蛋白質の品質管理の病態、治療に関連する研究を推進することをめざした。

2) 研究方法、研究内容

Jana 研究室ではすでに細胞の系においてサイトカインの異常を見いだしており、この異常の発生機序を解析している。とりわけすでに報告した NFκB の系との関連を調べており、この関連で in vivo の実験が必要な場合当研究室において維持している 2 系統のハンチントン病モデルマウスを解析する。

a) 当研究室ではすでに凝集体抑制効果によって薬剤のハイスループットスクリーニング(ArrayScan 使用)を行っており、その一部はプロテアソーム活性化効果があることを確認している。その薬剤の作用機序について検討する。

b) in vivo のプロテアソーム阻害をより詳しく解析するためにプロテアソーム活性の指標となる ubi-DsRED を発現するトランスジェニックマウスを作製することをめざす。

3) 成果

- a) Jana 研究室において独自にハンチントン病モデルマウスの繁殖を可能とするためモデルマウス R6/2 の当研究室における繁殖方法、卵巣移植について指導し、技術を移転した。
- b) ArrayScan によるハイスループットスクリーニングによって同定した凝集抑制性作用のある薬剤 X についてその機序としてプロテアソーム活性化を同定した。
- c) ub-DsRED のトランスジェニックマウスの作製はスタッフが十分でなかったこともあり、出来なかった。そこで現在アデノ随伴ウイルスを用いた in vivo での機能解析可能なマーカーの作製を行っている。