

# Parkinson's disease is related to REST sequestration in Lewy bodies

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2015-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 河村, 美巴子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001668">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001668</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1571 号

## Parkinson's disease is related to REST sequestration in Lewy bodies

(パーキンソン病ではレビー小体に REST が隔離されることに関与する)

河村 美巴子 (かわむら みわこ)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

晩期発症性神経変性疾患の多くでは特定の神経細胞死による脳機能の低下が、その病因となっている。パーキンソン病(PD)では、黒質ドパミン神経の細胞死が原因となっていると考えられるが、そのメカニズムは未だ解明されていない。神経細胞死の原因として、老化神経細胞で神経特異的転写抑制遺伝子である REST(RE1-silencing transcription factor)の発現が亢進し、神経保護的に機能することにより神経細胞死を抑制しているという仮説が提唱されている。アルツハイマー病(AD)の疾患神経細胞において REST の局在の核内から細胞質への変化が認められることから、その病態に関与していると考えられている。さらには、培養細胞において REST がアポトーシス促進遺伝子群の発現を抑制すること、コンディショナル KO で酸化ストレスに感受性となることなどから、AD では REST の細胞保護機能の欠損が細胞死につながると推測される。今回我々は PD において REST の関与を検証し、REST の発現と局在変化を再現することに成功した。剖検脳(加齢コントロール、PD、DLBD)の中脳黒質のパラフィン切片を抗 REST 抗体にて DAB 染色を行ったところ、加齢コントロール群では REST がドパミン神経細胞の核に検出され、PD、DLBD 群では REST は核や細胞質内に検出されず Lewy 小体への蓄積が検出された。SH-SY5Y 細胞をプロテアソーム阻害剤 MG132 で処理すると、神経特異的バリエーションである REST4 の転写が誘導され、REST 自体の細胞内蓄積量も増加した。一方、Rotenone 投与によるミトコンドリア機能障害をおこすと、逆に REST の蓄積量が減少した。これら結果は、PD においてドパミン神経細胞で REST がレビー小体を含む細胞質凝集体に取り込まれるために、REST による細胞保護的作用が低下して細胞死を引き起こす可能性を示唆している。PD をはじめとする神経変性疾患の多くでは、細胞質凝集体がその顕著な病理的所見として認められることから、REST の凝集体による取り込みによる機能不全が神経細胞死の共通のメカニズムの一つである可能性が推定される。

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1571 号

Parkinson's disease is related to REST sequestration in Lewy bodies

(パーキンソン病ではレビー小体に REST が隔離されることに関与する)

河村 美巴子 (かわむら みわこ)

博士 (医学)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、老化に伴って神経細胞特異的に発現が亢進し、核内移行によりアポトーシス促進遺伝子群の発現を抑制すると考えられている転写抑制因子 REST(repressor element1-silencing transcription factor)のパーキンソン病(PD)、レビー小体型認知症(DLBD)における発現、細胞内局在を検討している。アルツハイマー病においては REST の局在が核内から細胞質へ変化することが知られているが、PD 及び DLBD のドパミン神経細胞においても REST の核内発現を認めず、Lewy 小体に蓄積することを初めて明らかにした。これまで REST の発現低下による酸化ストレス脆弱性が示されており、PD や DLBD においては、REST の核内発現の低下により細胞保護的機能が低下しドパミン神経の細胞死につながる可能性を示唆している。さらに、REST が凝集体に取り込まれることにより核内発現が低下する可能性、およびミトコンドリア機能障害によっても REST の発現が制御されている可能性を示している。REST が PD 及び DLBD の病態に関連する可能性を示した意義のある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。