

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

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

|       |   |    |        |
|-------|---|----|--------|
| 順天堂大学 | 博士 (医学)   | 氏名 | 河村 美巴子 |
| 論文題目  | Parkinson's disease is related to REST sequestration in Lewy bodies<br>(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) |    |        |

(論文内容の要約) (1000字~1500字)

#### 【目的】

神経特異的転写抑制因子である REST(repressor element 1-silencing transcription factor)はアルツハイマー病(AD)の病態に深く関与している、この REST には 1000 以上もの target gene が存在しこれら遺伝子の転写を抑制する働きを持っている。REST は神経細胞特異的遺伝子の発現を抑制する転写抑制因子であるが、2014 年の Yankner らの報告(Nature,507,448-454,2014)によると REST の target gene には apoptosis などの細胞死を促進するものが含まれていることが分かり、REST には細胞保護的な機能があることが分かった。さらに加齢脳では REST は神経細胞の核内に蓄積し、AD では REST は細胞質に蓄積もしくはほとんど発現しなくなることが分かった。つまり AD では REST が核内に発現しないために apoptosis などの target gene が抑制できなくなり細胞死につながる可能性があることが示唆された。さらに REST の核内での発現低下の機序として、細胞質に形成された凝集体に取り込まれたり、REST 自体の転写が抑制される可能性などが考えられていた。今回我々は神経変性疾患であるパーキンソン病(PD)においても AD と同様に REST の発現量の低下と局在変化があるのか、またそのメカニズムについて検証した。

#### 【方法】

剖検脳(加齢コントロール3例、PD7例、DLBD4例)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。さらに細胞での培養細胞モデルとして SH-SY5Y に Rotenone, MG132, MPP+ などのストレス誘発化合物を投与して REST の局在変化を蛍光免疫染色と Western blotting にて評価した。

#### 【結果】

剖検脳の加齢コントロール2例で REST がドパミン神経の核に検出され、PD7例と DLBD4例すべてにおいて REST の核内蓄積は観察されなかった。PD2例で細胞質に局在し、PD5例と DLBD4例では REST は細胞質と核内に検出されず、PD3例と DLBD4例で Lewy 小体で REST が検出された。培養細胞では、SH-SY5Y に MG132 投与によるタンパク分解の低下が生じると REST4(splicing variant)の mRNA が増加して転写が誘導されることがわかり細胞保護的に働く可能性が考えられた。一方 Rotenone 投与によるミトコンドリア機能障害が生じると、western blotting にて REST の蓄積量が減少し、剖検脳の PD および DLBD における REST の蓄積低下のメカニズムに関与している可能性も考慮され細胞障害性が示唆された。

#### 【考察】

PD では REST は核内蓄積が認められず、REST による細胞保護的機能の低下がおこり細胞死につながる可能性が示唆された。そのメカニズムとして、剖検脳では REST が Lewy 小体に取り込まれる可能性、凝集体モデルマウスでは p62/Sqstm1 凝集体に取り込まれる可能性があり 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さらにミトコンドリア障害でも REST の蓄積が減少することなどが推察された。