Regulation of transcription factor REST nuclear transport promotes axon regeneration in peripheral nerves

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2025-06-20
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 鈴木, 崇丸
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003922

授与機関名　順天堂大学

学位記番号　甲第 2985 号

Regulation of transcription factor REST nuclear transport promotes axon regeneration in peripheral nerves

転写調節因子 REST の核内輸送制御は末梢神経軸索再生を促進する

鈴木 崇丸（すずき たかまる）

博士（医学）

論文内容の要旨

加齢により転写調節因子 REST 発現が亢進し、末梢神経軸索再生能力が低下する。近年、水素（H_2）の神経保護作用が報告されているが、軸索再生への影響は不明である。そこで本研究では、加齢にともなう末梢神経軸索再生能力低下に対する水素の影響を REST 核内輸送機構に着目し解析したので報告する。まず、H_2 が高齢マウス坐骨神経および線維芽細胞株 REST 高発現（REST-OE）細胞の REST と軸索再生マーカーGAP43 発現に及ぼす影響を qPCR およびウエスタンブロット（WB）で定量した。次に、REST 発現の細胞内局在の変化を調査するために細胞質と核分画に分けて REST 発現を WB で定量した。さらに、REST 核内輸送機構を解析するため、REST 核内輸送関連タンパク質（RILP、Huntingtin、DCTN1/p150^{Glued}）とオートファジー関連タンパク質 LC3 の発現を測定した。まず、マウスおよび REST-OE 細胞で H2 により REST 発現は減少し（マウス: qPCR $p = 0.0013$; WB $p = 0.008$, 細胞: qPCR $p = 0.006$; WB $p = 0.024$）、GAP43 発現は増加した（マウス: qPCR $p = 0.025$; WB $p < 0.0001$, 細胞: qPCR $p < 0.0001$; WB $p < 0.0001$）。また、REST 発現の細胞内局在は H_2 により細胞質で増加し（$p = 0.024$）、核で減少した（$p = 0.028$）。さらに、H_2 により細胞質で RILP と Huntingtin 発現が減少（RILP: $p < 0.0001$; Huntingtin: $p = 0.002$）し、LC3 発現が増加した（$p = 0.0011$）。本研究の結果から、H_2 により軸索再生マーカー発現が亢進することが分かった。そして、H_2 は REST の核内輸送関連タンパク質発現を低下させることにより、REST 核内輸送を制御することが示唆された。さらに、H_2 は REST に対するオートファジー活性を回復させることもわかった。H2 は転写調節因子 REST の核内輸送を制御し軸索再生マーカー発現を亢進させる。