

# RNA ポリメラーゼ II 機能障害による神経変性の解析



岡澤 均

東京医科歯科大学難病疾患研究所

## 1. 私が知りたかったこと

神経変性疾患の発症機構は未だに多くのなぞを含んでいます。ポリグルタミン病異常蛋白が神経細胞の核に凝集することに注目して、核機能特に RNA ポリメラーゼの機能障害がどのような影響を神経細胞に与えるかを調べることにしました。

## 2. 結果

ポリグルタミン病異常蛋白を発現する3種類の神経細胞におけるプロテーム/トランスクリプトーム解析の結果、既に報告のある病態分子の新たな変化と、これまでに報告のない病態分子を発見しました。前者は変性抵抗性の高い小脳顆粒細胞に特異的な hsp70 の発現調節、後者は HMGB1 などの関与です。また、転写障害によって生じる従来に報告のない非典型的細胞死と、この新しい細胞死に関与する新規分子 YAPdeltaC も発見しました。さらに HMGB1、YAPdeltaC はショウジョウバエモデルにおいて神経変性を抑制することを確認しました（投稿中）。

## 3. 考察

さきがけ研究で見つかった新規病態関連分子は、神経変性疾患治療において遺伝子治療のツールあるいは治療薬剤ターゲットとして役立つものと考えます。

## 文 献

Okuda T, Hattori H, Takeuchi S, Shimizu J, Ueda H, Palvimo JJ, Kanazawa I, Kawano H, Nakagawa M, and Okazawa H (2003) PQBP-1 transgenic mice show a late-onset motor neuron disease phenotype. *Human Molecular Genetics* 12, 711-725.

Busch A, Engemann S, Lurz R, Okazawa H, Lehrach H, and Wanker EE. (2003) Mutant huntingtin promotes the fibrillogenesis of wild-type huntingtin: a potential mechanism for loss of huntingtin function in Huntington's disease. *J. Biol. Chem.* 278, 41452-41461.

Tagawa K, Hoshino M, Okuda T, Ueda H, Hayashi H, Engemann S, Okado H, Ichikawa M, Wanker EE, Okazawa H (2004) Distinct aggregation and cell death patterns among different types of primary neurons induced by mutant huntingtin protein. *J Neurochem* 89, 974-87.

(研究成果の多くは投稿中です。)