

論 文 内 容 要 旨

題目 CELL TYPE-SPECIFIC LOCALIZATION OF OPTINEURIN IN THE STRIATAL NEURONS OF MICE: IMPLICATIONS FOR NEURONAL VULNERABILITY IN HUNTINGTON'S DISEASE

(マウス線条体ニューロンにおけるオプチニューリンの細胞特異的局在:ハンチントン病における神経脆弱性への影響)

著者 Shinya Okita, Ryoma Morigaki, Hidetaka Koizumi, Ryuji Kaji, Shinji Nagahiro, Satoshi Goto

平成 24 年 1 月 27 日発行 Neuroscience 第 202 巻
363 ページ~370 ページに発表済

内容要旨

背景: Huntington 病 (HD) は、遅発性の運動、認知、および精神障害を引き起こす常染色体優勢性の神経変性疾患である。HD の神経病理は特徴的で、線条体の中型有棘ニューロン (medium spiny neuron: MSN) の進行性の変性を認める。一方、線条体介在ニューロンは比較的温存されている。しかし、線条体ニューロンの細胞特異的減少のメカニズムはまだ解明されていない。また、Optineurin (OPTN) とは、中枢神経系において高い発現レベルを持つユビキタスな分布を持つタンパクであり、Nuclear factor- κ B (NF- κ B) シグナル伝達の陰性調節因子とされる。近年の研究では、OPTN の喪失が家族性筋萎縮性側索硬化症における運動ニューロンの変性を誘発する可能性が示されている。これらの知見を元に、OPTN は神経変性における細胞死に対して保護的因子である可能性が示唆されている。特に、OPTN は Huntingtin (Htt) 相互作用タンパクの 1 つであり、変異型 Htt に関連するグルタミン酸誘発性神経毒性に対して保護効果を発揮することは知られている。今回、我々は OPTN の発現と HD における病理上の特異的な神経減少パターンとの関連を探るために、正常マウス線条体における OPTN 発現の分布を免疫組織染色学的手法にて検討した。

結果: Western blot 法で線条体における OPTN 発現量は、その他の脳分画と比較し少なかった。加えて、マウス脳の免疫組織学的検討では、脳全体に OPTN は広く分布していたが、線条体では散在性に分布していた。また、線条体内において、OPTN に富む細胞は、線条体ニューロン総数のうち少数であった。二重免疫組織染色を行うと、介在ニューロンのマーカーである Choline

様式(8)

acetyltransferase (ChAT)、neuropeptide Y (NPY) に対して陽性であった細胞の全ては強い OPTN 免疫反応性を示した。また、介在ニューロンのマーカーである Parvalbumin (PV) 陽性の細胞数のうち 91% は OPTN に対して強く染色されていた。対照的に、これら OPTN 発現が多い細胞はいずれも、線条体 MSN のマーカーである Dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa (DARPP-32) に対して陰性であった。以上より OPTN が脳分画の中で線条体に優位に少ないこと、線条体内において、OPTN は介在ニューロンに豊富に存在するが、線条体 MSN には存在しないことが示された。

考察：HD 患者の線条体では MSN が最も失われているが、中型から大型の介在ニューロンは比較的細胞数は保たれていると報告されている。今回の我々の結果と合わせると、マウス脳の部位ごと、および線条体内のニューロンサブタイプごとの OPTN の発現量と、HD における脳の部位ごと、ニューロンサブタイプごとの細胞減少は逆相関であることが示唆された。Htt 遺伝子の変異によって起こる神経毒性に対して、保護的タンパクとされる OPTN の潜在的な役割を考えると、MSN の減少は OPTN タンパクの発現量が少ないことによる可能性がある。以上より、OPTN が神経変性による細胞死に対して保護的に関与する可能性があることが示唆された。線条体において神経変性疾患の病態を特定するためには、細胞障害に対する防御効果を有する細胞因子の解明が重要であると考えられた。