

27PB-am074S

パーキンソン病関連化学物質によるオートファジー選択的基質の核内蓄積

○桑原 由佳¹, 宮良 政嗣^{1,2}, 坂本 修一朗¹, 石田 慶士^{1,3}, 徳永 航¹, 古武 弥一郎¹, 太田 茂¹ (¹広島大院医歯薬保, ²グローバルキャリアデザインセ, ³学振 DC)

【目的】パーキンソン病(PD)は、ドパミン神経の選択的脱落によって引き起こされる神経変性疾患であるが、その発症メカニズムの詳細は解明されていない。近年、細胞内分解機構の一つであるオートファジーの異常と PD 発症の関与が示唆されており、当研究グループにおいても、低濃度の PD 関連化学物質 MPP⁺によってオートファジーが阻害されていることを明らかにしてきた。一方、その研究過程において、オートファジー選択的基質である p62 が MPP⁺により細胞質ではなく核内に蓄積していることを発見したので報告する。

【方法】ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞に 10 および 200 μ M MPP⁺を 48 時間曝露した後、免疫染色により p62 の細胞内局在を確認した。さらに、細胞質画分、核画分における p62 の発現パターンを Western blotting により評価した。また、別の PD 関連化学物質ロテノン(5 および 50 nM)においても同様の検討を行った。

【結果および考察】免疫染色により、オートファジー阻害剤の Bafilomycin A₁ 曝露群では、p62 は細胞質に蓄積したものの、200 μ M の MPP⁺曝露後 48 時間において、p62 は細胞質ではなく核内に顕著に蓄積していることが明らかになった。さらに、Western blotting により、p62 は細胞質画分では発現はほとんど変化しないが、核画分では発現が顕著に増加することが確かめられた。また、50 nM のロテノン曝露後 48 時間においても同様の結果が得られたことから、p62 の核内蓄積は、PD 関連化学物質によって引き起こされる共通の現象であることが示された。現在、p62 の核内蓄積は、核外輸送系の破綻が原因ではないかと考え、exportin-1 をはじめとする核外輸送関連タンパク質に着目し、その発現や活性の検討を行っている。