

異なる神経細胞における変異型 huntingtin の凝集過程と細胞死の差異

田川 一彦、岡澤 均

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 神経病理学分野

遺伝性神経変性疾患であるポリグルタミン病は、中枢神経系の特定な部位に選択的細胞死を起こすこと、異常伸張ポリグルタミンを含む蛋白質の細胞内凝集体を形成することが病理学的特徴である。しかし、この選択的細胞死と凝集体に関する病態分子機構は明かではない。本研究ではポリグルタミン病のひとつである huntington 病の責任遺伝子産物 huntingtin(htt)の細胞内凝集過程と細胞死への影響を異なる神経細胞を用いて検討した。

ラット大脳皮質、線条体、小脳由来の初代培養神経細胞に、アデノウイルス発現系を用いて異常伸張したポリグルタミン鎖を持つ変異型 htt (mhtt)の exon1 を発現させた。この系は全長 htt の切断に依存しない凝集過程が観察できる。この神経細胞系について抗 htt 抗体による免疫染色と trypan blue(TB)染色による細胞死の判定を行った。

異なる神経細胞において mhtt の凝集体パターンは異なっていた。感染 2 日後、大脳皮質と線条体神経細胞において細胞質 inclusion が優位に観察されたが、4 日後では核内 inclusion が優位となった。一方、小脳神経細胞においては核内 inclusion が常に優位であり、inclusion 陽性細胞の割合が最も多かった。しかしながら、mhtt の発現により誘導される細胞死は大脳皮質神経細胞に最も多く観察された。さらに凝集体を含む神経細胞の大部分が生存していることも観察された。以上の結果より、mhtt により形成された inclusion よりも凝集過程が神経細胞死に関して重要であることが示唆された。

Journal of Neurochemistry, 2004 in press.