

(様式6)

大和田 竜司 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Exogenous polyserine and polyleucine are toxic to recipient cells
(外因性ポリセリンおよびポリロイシンは細胞毒性を有する)
Scientific reports, 12 : 1685 - 1697, 2022
Ryuji Owada, Shinichi Mitsui, Kazuhiro Nakamura

論文の要旨及び判定理由

ハンチントン病などのポリグルタミン (polyQ) 病は、原因タンパクの基となる遺伝子内のCAG配列が異常にリピートするためにグルタミンが異常にリピートしたpolyQを含む原因タンパクが翻訳され、これが患者の神経細胞内で凝集して、ある細胞から別の細胞へ伝播し毒性を発揮する。一方で、リピート関連非AUG依存性翻訳 (RAN translation) とは、RNAに長いリピート配列があると、翻訳開始地点であるAUG開始コドンが必要とせず、そのリピート部位を基に翻訳を開始する現象のことである。AUG開始コドンがないために本来polyQとして翻訳されるはずのCAGリピートから、ポリアラニン、ポリセリン (polyS)、ポリロイシン (polyL)、ポリシスチンを含むタンパクが翻訳される。実際に、ハンチントン病患者の脳内にそれらの凝集体が存在することが報告されているが、polyQのように別の細胞へ伝播するのか、伝播して毒性を発揮するかどうかは明らかになっていない。本研究では、人工的に合成し凝集させた外因性のpolyS、polyLペプチドが、in vitroで細胞に侵入して細胞死や形態異常を引き起こすか、マウスの脳機能に影響を及ぼすかを明らかにすることを目的として研究を行い、in vitroおよびin vivoで両ペプチドが細胞毒性、マウスの行動異常を起こすことを明らかにした。ポリペプチド凝集体の機能の解明は新規性があり独創的な研究と認められ、博士 (保健学) の学位に値するものと判定した。

令和4年7月13日

審査委員

主査 群馬大学大学院教授
生体情報検査学講座 嶋田 淳子 印

副査 群馬大学大学院教授
生体情報検査学講座 齊尾 征直 印

副査 群馬大学大学院教授
リハビリテーション学講座 久田 剛志 印

参考論文

1. Polyglutamine-containing microglia leads to disturbed differentiation and neurite retraction of neuron-like cells

(ポリグルタミンを含有するミクログリアは神経様細胞の分化の阻害と突起の退縮を起こす)

Heliyon 6: 9, 2020

Owada R, Awata S, Suzue K, Kanetaka H, Kakuta Y, Nakamura K

2. Toxicity of internalized polyalanine to cells depends on aggregation

(細胞内に入ったポリアラニンの毒性の凝集依存性)

Scientific reports 11: 23441, 2021

Izuka Y, Owada R, Kawasaki T, Hayashi F, Sonoyama M, Nakamura K