

様式3

神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究報告書

平成30年 4月23日

神戸大学バイオシグナル総合研究センター長 殿

所属機関・部局名 熊本大学・大学院生命科学研究部
 職 名 准教授
 研究代表者名 関 貴弘

下記のとおり平成29年度の共同利用研究成果を報告します。

記

(課題番号:281007)

1. 共同利用研究 課題名	脊髄小脳変性症 14 型の治療薬の探索			
2. 共同利用研究 目的	脊髄小脳変性症 14 型によって引き起こされる変異 PKCgamma の凝集体に対して、阻害効果のある薬剤の探索を行い、治療薬の開発を目指す			
3. 共同利用研究 期間	平成29年 4月 1日 ~ 平成30年 3月31日			
4. 共同利用研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 関 貴弘	熊本大学大学院生命科学 研究部	准教授	共同研究者として実験を行う	
(分担研究者)				
5. センター内受入研究者	研究部門・ 分野名	シグナル機能制御研究 部門分子薬理研究分野	氏 名	足立 直子

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

(課題番号:281007)

6. 共同利用研究計画

脊髄小脳変性症14型(SCA14)は小脳の顕著な委縮と、それに伴う運動失調を主な症状とする遺伝性神経変性症である。現在までに根本的な治療法は見つかっておらず、運動失調症状の緩和を目的とした対処療法に留まる。これまでに、我々は、原因遺伝子として同定された変異型 PKC γ が細胞内で凝集体を形成し、細胞毒性を発揮することで細胞死を引き起こすことを発見し報告している。

我々は、胎児ラットの小脳より分離・培養したプルキンエ細胞に変異型 PKC γ を特異的に発現させ、細胞内の凝集体の量を指標として凝集体阻害効果のある薬剤のスクリーニングし、治療薬の探索を行う。また一方で、内在性のヒートショックタンパク質を誘導する薬剤(cerastrol)が他の神経変性症に有効であることが報告されていることから、SCA14におけるcerastrolの効果を検証する。セラストールやその他の薬物の有効性が示された場合は、他のSCA(SCA3やSCA21など)についても治療効果を示すかを検討する。

7. 共同利用研究の成果

ICR系マウス胎児から小脳を単離し、初代培養を行った細胞にアデノウイルスベクターを用いてプルキンエ細胞に特異的に変異型 PKC γ -GFP (G128D)を発現させたところ、変異 PKC γ -GFPを発現する約50%のプルキンエ細胞で変異 PKC γ -GFPの凝集体が観察された。Hsp90を阻害する作用をもつcerastrolやherbimycin Aは内在性のHsp70やHsp40を増大させることが報告されており、実際に小脳初代培養に処置を行うと、プルキンエ細胞において、cerastrolとherbimycin AはHsp70とHsp40の両方の発現を有意に増大させた。PKC γ -GFP (G128D)を発現させた初代培養小脳細胞にこれらの薬物を処置すると、PKC γ -GFP (G128D)の凝集体形成やプルキンエ細胞のアポトーシスが有意に抑制された。また、PKC γ -GFP (G128D)により引き起こされるプルキンエ細胞の樹状突起の形態異常については、cerastrolは影響しなかったが、herbimycin Aは有意に改善させた。以上の結果はcerastrolやherbimycin AがHsp70やHsp40の誘導を介して、変異PKC γ による小脳プルキンエ細胞の変性を抑制することを示唆している。In vivoでの検証を目的に、これら薬物が全身性投与で小脳でヒートショックタンパク質を誘導するかを検討したところ、cerastrolの腹腔内投与で小脳でのHsp70発現が増大したが、herbimycin Aはヒートショックタンパク質を誘導しなかった。よって、in vivoでの解析にはherbimycin Aよりもcerastrolの方が有用であると考えられる。

8. 共同利用研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本センターの担当教員の氏名の記載、又はこの共同利用研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

Pharmacological heat shock protein induction ameliorates mutant PKC γ toxicity in spinocerebellar ataxia type 14. Aoi Nakazono, Naoko Adachi, Hideyuki Takahashi, Takahiro Seki, Daizo Hamada, Takehiko Ueyama¹, Norio Sakai, and Naoaki Saito

第2回 神戸大学 ワシントン大学 オスロ大学 国際合同シンポジウム

平成30年3月8日、米国ホノルル

9. 共同利用研究に関連した受賞、博士学位論文の取得、大型研究プロジェクトや競争的資金の獲得等がありましたらご記入ください。