

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

2020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2019年度の共同利用研究成果を報告します。

記

(課題番号:191005)

1. 共同利用研究 課題名	初代培養小脳神経細胞を用いた脊髄小脳失調症治療薬の探索			
2. 共同利用研究 目的	分子シャペロンを誘導する薬物など特定の脊髄小脳失調症で効果を示した化合物が他のタイプの脊髄小脳失調症にも共通に有効かどうかを解明することを目的とする。			
3. 共同利用研究 期間	2019年7月1日 ～ 2020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6～9の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6～9の項目全体では1頁に収めて下さい。

(課題番号:191005)

6. 共同利用研究計画

昨年度まで3年間行ってきた共同利用研究により、脊髄小脳失調症 14 型 (SCA14) の原因である変異 PKC γ の凝集体形成や細胞毒性を分子シャペロンを誘導する薬物が改善することを解明した(課題番号:281007、研究論文 1)。脊髄小脳失調症(SCA)は原因遺伝子座の違いにより SCA1-48 に分類されるが、分子シャペロンを誘導する化合物などが他のタイプの SCA にも有効かどうかを様々な脊髄小脳失調症原因タンパク質を発現させた初代培養小脳神経細胞に化合物を処置することで解析する。

7. 共同利用研究の成果

まず、使用薬物濃度の最適化を行うため、SCA14 に対し有効であった Hsp990 及び Debio0932 を GFP を小脳神経細胞であるプルキンエ細胞に発現させた小脳初代培養に処置を行い、プルキンエ細胞に対する影響を評価した。その結果、これら2つの薬物処置は強い細胞毒性を示したため、他の SCA 原因タンパク質を発現した初代培養小脳神経細胞に対する効果の検討に至らなかった。今後、さらなる処置条件の検討が必要と思われる。

SCA14 での効果は確認されていないが、分子シャペロンを誘導すると報告されている他の化合物についての検討も行った。Riluzole はグルタミン酸シグナルを抑制することでグルタミン酸毒性を軽減することから筋委縮性硬化症の治療薬として認可されている。一方で、riluzole が HSF-1 の発現増大を介して、分子シャペロンの発現量増大をもたらすという報告もされている。そこで、riluzole を GFP を小脳神経細胞であるプルキンエ細胞に発現させた小脳初代培養に処置を行ったところ、riluzole はプルキンエ細胞の樹状突起発達を促進する効果が観察された。今後は riluzole の分子シャペロン発現に対する効果及び他の SCA 原因タンパク質を発現させた初代培養小脳神経細胞に対する効果を検討していく予定である。

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。)

1. 脊髄小脳変性症 14 型モデルマウスを用いた薬物治療法の探索
小金丸 泉、足立直子、中園 葵、関 貴弘、上山健彦、酒井規雄、平井宏和、齋藤尚亮
第 60 回日本組織細胞化学学会学術集会(2019 年 9 月 20 日、神戸)
2. 薬剤誘導ヒートショックタンパク質は脊髄小脳変性症 14 型の神経細胞毒性を緩和する
中園 葵、足立直子、高橋英之、関 貴弘、濱田大三、上山健彦、酒井規雄、齋藤尚亮
第 60 回日本組織細胞化学学会学術集会(2019 年 9 月 19 日、神戸)

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。