

平成 21年 5月25日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2007～2008

課題番号：19890283

研究課題名（和文）パーキンソン症状を自然発症する TUBG2 欠損マウスの解析

研究課題名（英文） Analyses of the TUBG2 deficient mouse showing Parkinsonian like behavior

研究代表者 久保 亜紀子 (KUBO AKIKO)

株式会社三菱化学生命科学研究所・研究部門・分子加齢医学研究グループ 特別研究員

研究者番号：50455573

研究成果の概要：

TUBG2 欠損マウスは、パーキンソン様症状を呈する神経変性疾患自然発症マウスである。このマウスの解析を行ったところ、TUBG2 欠損の培養線条体神経細胞では野生型よりミトコンドリア機能が低く、細胞内の ATP も少なく、細胞内の ATP 依存的カルシウムチャンネルの活性が落ちており、その結果神経伝達物質の放出が低くなっていることが分かった。TUBG2 欠損マウスは線条体から黒質への GABA 性の抑制回路が正常に働かないことで、運動失調を来していることがわかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	1,320,000	0	1,320,000
20年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,670,000	405,000	3,075,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：実験病理学

キーワード：脳神経疾患・病理学・老化・神経科学_

1. 研究開始当初の背景

近年、家族性パーキンソン病においていくつかの原因遺伝子が単離され、ようやく分子レベルでの病態形成メカニズムに迫る研究が開始されたが、細胞内封入体の形成から神経変性に至る分子メカニズムについてはまだまだ解明すべき事が数多く残っている。申請時までの申請者の研究で TUBG2 欠損マウスは、組織学的にも行動学的にもパーキンソン様症状を呈するユニークな神経変性

疾患自然発症マウスであり、TUBG2 蛋白質は、神経細胞の細胞質において蛋白質複合体を形成していることがわかってきた。

2. 研究の目的

TUBG2 蛋白質と複合体を形成している蛋白質を明らかにし、それらの蛋白質が関与する機能を TUBG2 欠損マウスを用いて細胞生物学的、電気生理学的に解析することで、パー

キンソン様運動失調の発症機序を明らかにする

3. 研究の方法

TUBG2 蛋白質に特異的に反応するモノクローナル抗体を用いて、マウス脳の細胞質画分より、複合体を分離し、構成蛋白質を、質量分析法で解析する。

明らかになった結合蛋白質に関して、クローニングを行い、抗体を購入し、TUBG2 欠損動物及び、動物由来の初代培養神経細胞を用いて細胞生物学的、及び、電気生理学的解析を行う。

4. 研究成果

マウス脳において、TUBG2 はミトコンドリアの分裂に関与する蛋白質 A と結合していた。TUBG2 欠損マウスの初代線条体培養細胞では、ミトコンドリアの活性の指標である膜ポテンシャルが、野生型と比較して有意に低く、細胞の ATP 量も少なかった。ATP 濃度で活性調節される、カルシウムチャンネルの活性も低くなっていた。TUBG2 欠損マウスのパーキンソン様運動失調は、線条体黒質路の GABA 性の伝達異常が原因であり、TUBG2 蛋白質が、パーキンソン様運動失調の発症に関与する事が明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

(1)

Akiko Kubo, 他

γ -Tubulin2 regulates mitochondrial morphology in neurons

48th Annual Meeting The American Society for Cell Biology

2008 年 12 月 16 日

MOSCONE center (サンフランシスコ市)

(2)

Akiko Kubo, 他

g-tubulin 2 is required for proper synaptic function

日本細胞生物学会第 60 回年会

2008 年 6 月 30 日

パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 多系統萎縮症治療薬のスクリーニング方法

発明者: 久保 亜紀子他 2 名

権利者: 三菱化学株式会社

種類: 特許権

番号: 特願 2008-299597

出願年月日: 2008 年 11 月 25 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保 亜紀子 (KUBO AKIKO)

株式会社三菱化学生命科学研究所・研究部門
・分子加齢医学研究グループ 特別研究員

研究者番号: 50455573

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし