

論文内容の要旨

氏名	塩田 智
C9orf72-derived proline:arginine poly-dipeptides modulate cytoskeleton and mechanical stress response (和訳) C9orf72 由来のプロリン:アルギニンポリペプチドは細胞骨格とメカニカルストレス応答を制御する	

論文内容の要旨

C9orf72 遺伝子の非翻訳領域に存在する GGGGCC リピート配列の異常伸長は、前頭側頭型認知症および筋萎縮性側索硬化症(ALS/FTD)を引き起こす。この遺伝子異常によって産生される PR ポリペプチドは細胞毒性をもち、また、細胞骨格の一つである中間径フィラメントに結合する。細胞骨格は細胞の硬さなどの機械的特性や局所接着の編成、力学的ストレス(メカニカルストレス)応答を制御し、細胞の恒常性維持に重要である。しかし、PR ポリペプチドが細胞内でどのように細胞骨格に影響するかは明らかではない。本研究では、ほ乳類細胞において、PR ポリペプチドが、細胞骨格、細胞表面の硬さ、局所接着の編成やメカニカルストレス応答に及ぼす影響を評価した。その結果、PR ポリペプチドは、細胞質にある中間径フィラメントの高密度な網目状のネットワークの形成を誘導し、アクチンフィラメントや局所接着のリモデリング異常と連動して細胞表面の硬さを増加させた。また、PR ポリペプチド、アクチンフィラメント・微小管・中間径フィラメントそれぞれの細胞骨格阻害薬で処理した細胞に、EDTA を使用して細胞剥離処理を行うと、PR ポリペプチドと中間径フィラメント阻害剤を処理した細胞では基質からの細胞剥離が阻害された。さらに、PR ポリペプチドは、メカニカルストレス応答因子であるトロンボスポンジン1の発現を誘導し、メカニカルストレスに対する不適応応答を引き起こした。

この研究において、我々は、PR ポリペプチドが、細胞内で形成される中間径フィラメントの網目状ネットワーク構造を動的に変化させ、細胞の力学的な強度や局所接着の異常なリモデリング、メカニカルストレス応答の変化をもたらすことを明らかにした。これらの結果は、PR ポリペプチドが関与する ALS/FTD の発症メカニズムに、細胞骨格や局所接着の分布やリモデリングの異常のみならず、細胞の力学的特性や力学的ストレス応答の変化が関与している可能性を示唆するものと考えられる。