

# ATF6alpha promotes astroglial activation and neuronal survival in a chronic mouse model of Parkinson's disease.

著者	橋田 耕治
著者別表示	Hashida Koji
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4001号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2014-03-22
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/40274">http://hdl.handle.net/2297/40274</a>

doi: 10.1371/journal.pone.0047950



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2400 号  
論文審査担当者

氏名 橋田 耕治  
主査 河崎 洋志 印  
副査 加藤 聖 印  
山田 正仁 印



学位請求論文

題 名 ATF6 $\alpha$  promotes astroglial activation and neuronal survival in a chronic mouse model of Parkinson's disease

(マウスパーキンソン病モデル (MPTP/P 慢性投与モデル) において ATF6 $\alpha$  はアストロサイトの活性化と神経の生存を促進する)

掲載雑誌名 PLOS ONE 2012年 第7巻 e47950

パーキンソン病は、黒質緻密部から線条体に至るドーパミン作動性神経細胞の脱落と、病理学的に Lewy 小体の存在を特徴とする進行性神経変性疾患である。現在、パーキンソン病モデルマウスの作製にはミトコンドリア毒である 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) が良く用いられ、投与方法として急性投与と慢性投与がある。これまでの研究から、MPTP の急性投与はドーパミン作動性神経細胞において酸化ストレスや小胞体ストレスを惹起することが明らかになっているが、慢性投与モデルにおける小胞体ストレスの関与については未だに不明な点が多い。

本研究で申請者は、まず、野生型マウスを用いて MPTP 慢性投与モデルを作製し、小胞体ストレス及びその応答系である unfolded protein response (UPR) の状態を解析した。その結果、MPTP 投与により ATF6 経路、PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4 経路が活性化されることを明らかにした。さらに ATF6 経路の活性化は MPTP 投与後比較的長期間続くのに対して、PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4 経路の活性化は MPTP/P 1 回投与後にピークを迎えその後低下する傾向が認められた。

次に、UPR 主要 3 経路のうち特に ATF6 経路の重要性を明らかにするため、野生型マウス及び ATF6 $\alpha$  遺伝子欠損マウスを用いて同モデルを作製し、ドーパミン作動性神経細胞の変性、さらにはグリア細胞の活性化について比較検討した。野生型及び ATF6 $\alpha$  遺伝子欠損マウスに MPTP 投与すると、後者においては MPTP 投与後比較的早期の段階からドーパミン作動性神経細胞の変性とユビキチンの蓄積することを見出した。さらに、ATF6 $\alpha$  遺伝子欠損マウスではアストロサイトの活性化が抑えられ、アストロサイトでの神経組織栄養因子 BDNF、抗酸化遺伝子 HO-1 の発現も野生型マウスに比べて低下していた。また、ATF6 $\alpha$  遺伝子欠損マウスでのアストロサイト活性化の低下は IL-6 や LIF 等のアストロサイト活性化因子のレベルで起こる可能性を示唆した。

最後に、UPR 活性化化合物タンゲレチンの神経保護作用を検討するため、野生型マウスに MPTP 投与前にタンゲレチンを投与し、UPR の活性化と神経生存、グリアの活性化について評価した。タンゲレチンの投与により、MPTP 投与後のグリア細胞における BDNF の発現が増加し、MPTP による神経変性も抑制されることを明らかにした。

以上、本論文ではマウス MPTP 慢性投与により UPR の活性化し、少なくともその一部はアストロサイトの活性化を介して神経保護に働く可能性を報告した労作であり、学位に値すると評価された。