

琉球大学学術リポジトリ

Tescalcin is a potential target of class I histone deacetylase inhibitors in neurons

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2017-05-16 キーワード (Ja): キーワード (En): Tescalcin, Calcineurin B homologous protein, Histone deacetylase, Valproate acid, Trichostatin A, Suberoylanilide hydroxamic acid 作成者: 高松, 岳矢 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/36639


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Tescalcin is a potential target of class I histone deacetylase inhibitors in neurons

(テスカルシンは神経細胞におけるクラス1ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の標的遺伝子である。)

氏名 高松 岳矢 

ヒ	ス	ト	ン	脱	ア	セ	チ	ル	化	酵	素	(HDAC)	は	遺	伝	子	
発	現	調	節	に	大	き	な	役	割	を	も	つ	酵	素	で	あ	る	。	一
般	に	HDAC	の	阻	害	は	ヒ	ス	ト	ン	の	ア	セ	チ	ル	化	を	促	進
し	、	ク	ロ	マ	チ	ン	の	構	造	を	緩	め	、	遺	伝	子	の	転	写
を	促	進	さ	せ	る	。	HDAC	は	大	き	く	4	つ	の	ク	ラ	ス	に	分
類	さ	れ	る	が	、	そ	の	中	で	も	ク	ラ	ス	1	HDAC	阻	害	薬	は
神	経	関	連	遺	伝	子	の	転	写	促	進	を	介	し	て	、	神	経	細
胞	の	突	起	伸	長	、	シ	ナ	プ	ス	可	塑	性	の	促	進	や	軸	索
の	再	生	、	個	体	レ	ベ	ル	で	の	記	憶	の	増	強	な	ど	の	作
用	を	も	つ	。	そ	れ	ゆ	え	、	ク	ラ	ス	1	HDAC	阻	害	薬	は	認
知	機	能	障	害	や	精	神	神	経	疾	患	の	治	療	薬	と	し	て	の
ポ	テ	ン	シ	ヤ	ル	を	期	待	さ	れ	、	そ	の	詳	細	な	作	用	メ
カ	ニ	ズ	ム	に	関	心	が	集	ま	っ	て	い	る	。					
し	か	し	、	ク	ラ	ス	1	HDAC	阻	害	薬	の	標	的	遺	伝	子	は	
完	全	に	は	わ	か	っ	て	い	な	い	。	こ	れ	ま	で	の	研	究	か
ら	、	ク	ラ	ス	1	HDAC	阻	害	薬	は	栄	養	因	子	や	転	写	因	子
を	含	め	た	多	く	の	神	経	関	連	遺	伝	子	群	の	転	写	発	現
に	影	響	を	与	え	、	最	終	的	に	神	経	細	胞	に	作	用	を	も
た	ら	す	と	考	え	ら	れ	る	が	、	そ	れ	ら	ク	ラ	ス	1	HDAC	阻
害	薬	の	標	的	遺	伝	子	群	の	な	か	に	は	、	ク	ラ	ス	1	HDAC

阻害薬によって発現が特に強く促進され、神経保護や成長促進に重要な機能をもつ遺伝子が含まれる可能性がある。それを明らかにすることにはクラス1 HDAC阻害薬の作用メカニズムの理解に重要である。そこで本研究はそのような標的遺伝子の同定を目的とした。

はじめに、代表的なクラス1 HDAC阻害薬であるバルプロ酸ナトリウム（VPA）をマウス大脳初代培養細胞に添加しDNAマイクロアレイを用いた網羅的転写解析を行い、標的遺伝子の絞り込みを行った。マウスの全遺伝子のうちVPA添加によって特に強く発現が亢進する21遺伝子を選び、続いて各遺伝子について成体マウス臓器での発現を解析し、脳に多く発現する8遺伝子に絞り込んだ。そのうちから、過去の文献を検索し、テスカルシンに着目した。

テスカルシンはカルシウムイオン結合タンパク質で、これまでに神経細胞での働きは報告されていない。テスカルシンは特に線条体と海馬に多く分布する。興味深いことに、テ

ス	カ	ル	シ	ン	近	傍	の	ヒ	ト	ゲ	ノ	ム	多	型	と	海	馬	体	積
や	ア	ル	ツ	ハ	イ	マ	ー	型	認	知	症	の	発	症	と	の	有	意	な
関	連	が	報	告	さ	れ	て	い	る	。	こ	れ	ら	の	こ	と	か	ら	、
我	々	は	ク	ラ	ス	1	HDAC	阻	害	薬	の	標	的	遺	伝	子	と	し	て
テ	ス	カ	ル	シ	ン	に	関	心	を	も	ち	、	以	降	の	解	析	を	行
っ	た	。																	
	マ	ウ	ス	海	馬	神	経	細	胞	に	お	い	て	、	VPA	以	外	の	ク
ラ	ス	1	HDAC	阻	害	薬	が	テ	ス	カ	ル	シ	ン	の	発	現	を	促	進
さ	せ	る	か	を	解	析	し	た	。	リ	ア	ル	タ	イ	ム	PCR	法	と	ウ
エ	ス	タ	ン	ブ	ロ	ツ	ト	法	を	用	い	て	、	ク	ラ	ス	1	HDAC	阻
害	薬	に	共	通	し	て	テ	ス	カ	ル	シ	ン	の	発	現	が	増	加	す
る	こ	と	を	明	ら	か	に	し	た	。									
	さ	ら	に	、	テ	ス	カ	ル	シ	ン	の	神	経	細	胞	で	の	機	能
を	調	べ	る	た	め	、	マ	ウ	ス	海	馬	神	経	細	胞	に	強	制	発
現	さ	せ	た	と	こ	ろ	、	対	象	群	と	比	較	し	て	、	神	経	突
起	の	著	明	な	伸	長	が	観	察	さ	れ	た	。						
	以	上	よ	り	、	テ	ス	カ	ル	シ	ン	は	ク	ラ	ス	1	HDAC	阻	害
薬	の	潜	在	的	な	標	的	遺	伝	子	で	あ	る	こ	と	と	、	テ	ス
カ	ル	シ	ン	は	神	経	突	起	の	伸	長	に	関	与	す	る	可	能	性
が	示	さ	れ	た	。														