

1. 脳特異的 DISC1 結合タンパク質 DBZ はオリゴデンドロサイトの分化を促進する発表内容

清水尚子¹ 宮田信吾¹ 田中貴士¹ 武田卓² 遠山正彌¹

¹近畿大学 東洋医学研究所 分子脳科学研究部門 ²近畿大学 東洋医学研究所 女性医学部門

統合失調症は人口の1%に見られ、思春期から青年期にかけて発症する慢性化しやすい精神疾患である。妄想、幻覚や統制を欠いた行動等の陽性症状と、会話・思考内容の貧困化や社会的ひきこもり等の陰性症状に大別される重大な精神症状が見られる。

DISC1 遺伝子はスコットランドの精神疾患多発家系を対象とした遺伝学的研究により発見された染色体転座の部位にコードされる遺伝子である。この遺伝子が転座により分断されることで DISC1 タンパク質の異常を引き起こし、精神疾患発症のリスクを高めると考えられている。その分子機序として、DISC1 遺伝子の転座により分断される部位に結合する分子が存在し、その因子の DISC1 との結合不全が DISC1 の機能不全を誘導し、脳の発達障害が生じるのではないかと考え、我々は DISC1 の転座部位に結合する分子の探索を行った。その結果、結合タンパク質として DBZ (DISC1-binding Zinc finger protein) と名付けた新規因子を同定した。

近年、ニューロンの軸索の周りに存在する髄鞘(ミエリン)を形成するオリゴデンドロサイトの分化異

常を示すことが知られている Olig1 KO マウスのマイクロアレイ解析から、オリゴデンドロサイトの成熟化に関わる数多くの遺伝子とともに DBZ の発現が低下していることが報告された。

さらに、統合失調症患者死後脳の研究でオリゴデンドロサイトに発現する因子の発現が低下していることや、オリゴデンドロサイトの細胞数の減少、配置異常、ミエリンの形成異常が見出されていることからオリゴデンドロサイトの機能異常が精神疾患発症に少なからぬ影響を及ぼすのではないかと考えられている。

これらのことから統合失調症発症の分子メカニズムの解明するために、機能解析がほとんど行われてこなかった DBZ の機能解析をオリゴデンドロサイトで行った。その結果、DBZ は確かにオリゴデンドロサイトに発現しており、生後ミエリン形成のピーク時である生後14日に発現が一過的に増加していた。また DBZ KO マウスの検討で、生後10日においてミエリン形成が著しく低下していることを明らかとした。

2. 上皮間葉転換における新たな分子マーカーの可能性

村上哲平 西村俊司 赤木将男

整形外科

背景

上皮間葉転換 (EMT) は癌の浸潤や転移に深く関与していることが以前より知られている。当院病理部との共同研究において細胞接着分子である cell adhesion molecule 1 (CADM1) が骨肉腫細胞株に強発現していることが明らかとなった。このことより CADM1 は osteoblastic な分子マーカーの側面を持っている可能性が指摘されている。本研究では上皮間葉転換における CADM1 の発現の有無と osteoblastic maturation の関連性について検索し、EMT の新たな分子マーカーとなり得るかを検討した。

方法と結果

当院にて2008年から2013年まで手術を行った腎細胞癌で EMT により sarcomatoid change を認める4例のパラフィン包埋切片を使用し実験を行った。

各組織を CADM1#4 抗体使用し免疫染色を施行し、腫瘍組織内で sarcomatoid change をきたしている部位に一致して2例陽性、2例陰性であった。組織形態学的特徴として CADM1 陽性の組織では骨芽細胞様の細胞骨格変化を伴っていた。CADM1 陽性組織では骨形成マーカーである ALP や Osterix の免疫染色においても CADM1 と同一部位で陽性となった。

考察

EMT にはカドヘリンなどの接着分子が代表とされているが、本研究で癌組織の EMT に CADM1 および骨形成マーカーの発現が認められ、新たなマーカーとなりうる可能性がある。今後、癌腫や症例数を増やし悪性度や予後との相関性について検討していく予定である。