

## 論 文 要 旨

**Chorein deficiency leads to upregulation of  
gephyrin and GABA<sub>A</sub> receptor**

chorein 機能喪失は、gephyrin と GABA<sub>A</sub> 受容体の upregulation をもたらす

倉野 裕

**【序論および目的】**

有棘赤血球舞踏病 (ChAc) はハンチントン病様の神経精神症状と有棘赤血球症を呈する遺伝性神経変性疾患である。我々はポジショナルクローニング法を用いて病因遺伝子 *VPS13A* を同定し、予想遺伝子産物を chorein と命名した。さらに、ヒト疾患と同じ変異をもつ ChAc モデルマウスを作成し、ChAc 類似の症状を持ち、また線条体の神経細胞死の存在を明らかにした。今回我々は、マイクロアレイ解析にて、ChAc モデルマウスと野生型マウスの線条体における遺伝子発現の差異を検討したところ、gephyrin 遺伝子の発現が ChAc モデルマウスで有意に高かった。そこで ChAc モデルマウスを用いて、gephyrin およびそれに関連する GABA<sub>A</sub> 受容体のタンパク質レベルでの発現解析を行った。

**【材料および方法】**

1. マウス線条体におけるマイクロアレイ解析を行い、ChAc モデルマウスと野生型マウスでの遺伝子発現の差異を検討した。
2. gephrin、GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha 1$  および  $\gamma 2$  subunits の、タンパク質レベルでの発現の差異をウエスタンブロット法、および免疫組織化学法を用いて確認した。

**【結 果】**

マイクロアレイ解析にて、ChAc モデルマウスの線条体において、gephyrin の発現が有意に高いことがわかった。gephyrin と関連のある GABA<sub>A</sub> 受容体と合わせて、ChAc モデルマウスの線条体・海馬・淡蒼球等にて、gephyrin と GABA<sub>A</sub> receptor  $\gamma 2$  の発現が有意に高いことを、ウエスタンブロット法や免疫組織化学法を用いて確認した。

**【結論及び考察】**

ChAc モデルマウスの線条体・海馬にて、gephyrin や GABA<sub>A</sub> receptor  $\gamma 2$  の発現が有意に増加していたことは、GABA に神経保護作用があるということからも考えて、線条体変性を防ぐために介在ニューロンや、自己受容体の神経保護作用が働いた可能性が考えられる。淡蒼球における反応は、90% 以上が GABA 作動性ニューロンで占められる線条体の変性に伴う upregulation と考えられる。

ChAc と同様に舞踏運動を呈し、線条体に変性を持つ疾患であるハンチントン病 (HD) の、ヒト死後脳を用いた実験では、GABA<sub>A</sub> 受容体の発現は増加していたが、gephyrin の発現は増加していなかった。このことから、ChAc と HD との間には、線条体変性のメカニズムや gephrin との関連において、分子病態に違いがあることが推察できる。今回の結果は、ChAc の病態を考える上で有用な所見と思われる。