

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	杉山 崇史
審 査 委 員		主 査 氏 名	新 竜 一 郎
		副 査 氏 名	武 谷 五
		副 査 氏 名	西 野 光 一 郎
[論文題名] ERAD components Derlin-1 and Derlin-2 are essential for postnatal brain development and motor function			
[要 旨] 本研究では、小胞体関連分解において関わる膜分子である Derlin-1 と Derlin-2 の脳における役割を解明するため、それぞれの遺伝子の中枢神経特異的欠損マウスを作製し、解析を行った。その結果、両者とも脳全体に萎縮が見られ、特に線条体と小脳において有意であった。ゴルジ染色による病理解析では神経突起の短縮が観察され、脳萎縮をもたらしていることが示唆された。さらに行動解析を行ったところ、線条体と小脳の機能障害に対応すると考えられる強調運動障害を認めた。 次に、小胞体ストレスとの関連を探ったところ、小胞体ストレス自体は調べた小脳において起きているものの、神経突起伸長との関与は否定的であった。一方、RNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析の結果、コレステロール合成に関連する遺伝子群を制御する SREBP-2 の活性化が抑制されていることを見出した。Derlin-1 ノックアウトマウス由来の初代培養細胞に SREBP-2 を、レンチウイルスを用いて強制発現させたところ、樹状突起長が増加することを確認した。これらの結果は、小胞体膜上に存在する Derlin-1 と Derlin-2 は、SREBP-2 の活性化（おそらくは核内への移動）を制御することによって脳神経細胞のコレステロール合成に関与しており、その消失は樹状突起の短縮～脳萎縮をもたらすことを示している。 以上から、審査委員は、Derlin family の新たな分子的役割の可能性を明らかにした本論文は、本研究論文は学位論文に値すると判断した。			