

運動ニューロン疾患における神経変性の分子病態を明らかにするため、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の運動ニューロン変性における TGF- β シグナルの役割について検討した。SBMA モデルマウス（ヒト変異アンドロゲン受容体トランスジェニックマウス[AR97Q]）脊髄の免疫組織化学およびウエスタンブロットを解析したところ、核内へのリン酸化 Smad2 の移行は、正常マウスに比べ発症前から有意に低下していた。TGF- β 受容体（T β RII）の発現を免疫組織化学およびウエスタンブロットにより解析したところ、SBMA モデルマウスの脊髄運動ニューロンでは発症前から発現が低下しており、その傾向はとくに変異 AR の核内集積を認める細胞において顕著にみられた。AR の N 末断片を培養細胞に強制発現させ、ルシフェラーゼによるレポーターアッセイを行ったところ、変異 AR による T β RII のプロモーター活性の低下が示された。培養細胞への変異 AR の強制発現による細胞死は T β RII の強制発現により抑制された。同様の変化は、脊髄小脳失調症 3 型（SCA3）の病因蛋白質である変異 ataxin-3 を培養細胞に強制発現させた際にも観察された。さらに、患者組織でも T β RII の発現が低下し、核内へのリン酸化 Smad2 の移行が低下していることが明らかとなった（文献 1）。また、SBMA の運動ニューロン-骨格筋クロストークによる神経変性機序を分子レベルで明らかにするため、2 種類の異なるモデルマウス（上記 AR97Q およびノックインマウス[AR113Q]）とアンドロゲン受容体ノックアウトマウス[HAS-AR]の各々から骨格筋サンプルを採取し、抽出した mRNA を用いてマイクロアレイ解析を実施した。その結果、全体としては各マウス間で 20%程度の遺伝子発現変化の共通性が認められた。とくにアンドロゲン受容体の loss of function によると考えられる細胞接着、エネルギー代謝、筋萎縮および再生に関する遺伝子発現の変化がみられ、また AR97Q と AR113Q のみに共通した発現変化の中には、P/CAF などハンチントン病のモデルマウスにおける変化と同様な傾向を示すものが認められた（文献 2）。

参考文献

1. Katsuno, M., Adachi, H., Minamiyama, M., Waza, M., Doi, H., Kondo, N., Mizoguchi, H., Nitta, A., Yamada, K., Banno, H., Suzuki, K., Tanaka, F. & Sobue, G. Disrupted TGF-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurosci.* **30**, 5702-5712 (2010).
2. Mo, K., Razak, Z., Rao, P., Yu, Z., Adachi, H., Katsuno, M., Sobue, G., Lieberman, A.P., Westwood, J.T. & Monks, D.A. Microarray analysis of gene expression by skeletal muscle of three mouse models of kennedy disease/spinal bulbar muscular atrophy. *PLoS One* **5**, e12922 (2010).