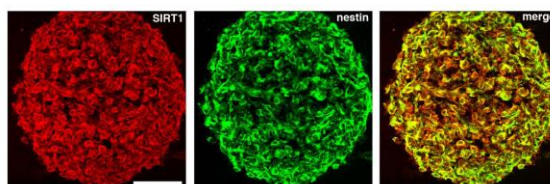
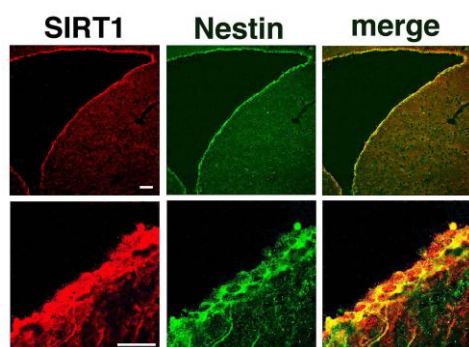


ヒストン脱アセチル化酵素SIRT1の神経疾患における関与の研究

神経内科学講座 久原 真、林 貴士、下濱 俊

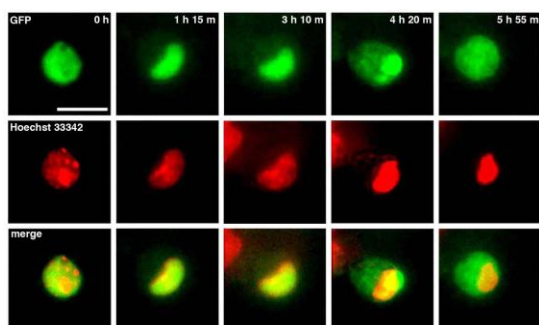
内容の要約: 薬理学堀尾嘉幸教授と連携して新しいヒストン脱アセチル化酵素SIRT1の機能を検討している。成体マウスを用いた研究では神経幹細胞を含む未分化神経系細胞に発現が多くこれらの分化・増殖に関与していることを示す結果を得ている。さらにニューロンやオリゴデンドロサイトなどに対して細胞死刺激やストレス刺激に対する生存維持に寄与している可能性があり、アルツハイマー病や脊髄小脳性疾患、多発性硬化症などの脱髄疾患における分子メカニズムを明らかにすると共にこれら難病の新たな治療戦略として本分子の制御が有用であることを課題として研究している。

連絡先: 久原 真 (hisahara@sapmed.ac.jp)

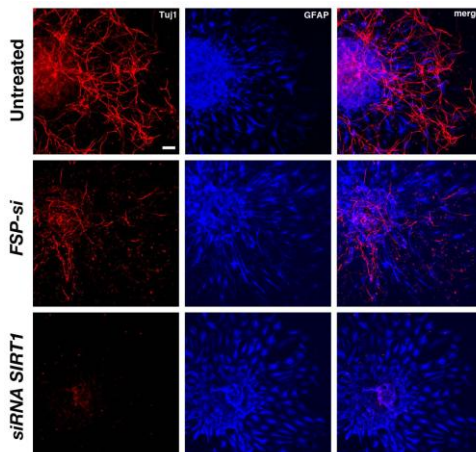


Neurosphere assayなどの*in vitro*での再現

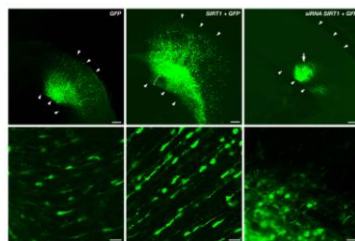
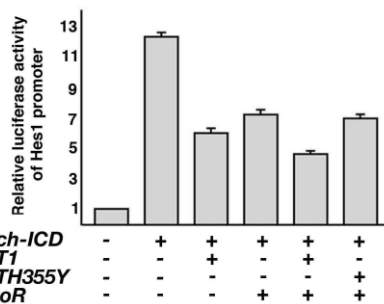
成体マウス脳subventricular zone (SVZ)におけるSIRT1の発現



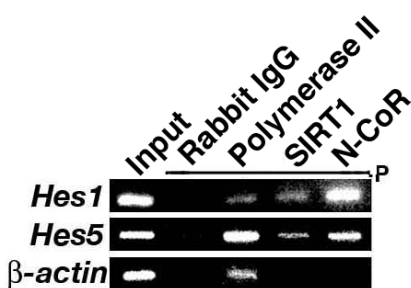
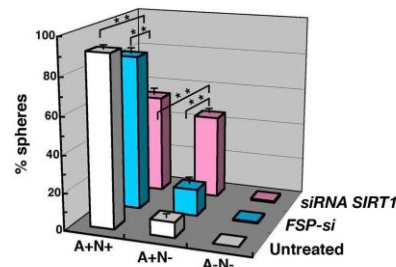
細胞分化刺激で局在が細胞質から核へと劇的に変化する



siRNAなど阻害によりニューロンとオリゴデンドロサイトへの分化が著明に阻害される



*in vivo*においても細胞移動やneurite伸展に大きな関与があることが示唆される (*in vivo* electroporationによる)



神経分化を抑制するbHLH転写因子Hes1, Hes5の転写を負に制御しているようだ

- ・ニューロン、オリゴデンドロサイト分化(細胞移動を含む)の促進
- ・未分化神経系細胞や神経幹細胞の生存維持
- ・成熟神経・グリア細胞のストレス刺激耐性

SIRTファミリー制御による治療戦略

アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、多発性硬化症