

氏名	Francisco Javier Díaz Corrales
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3090 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	ROTENONE INDUCES AGGREGATION OF $\gamma$ -TUBULIN PROTEIN AND SUBSEQUENT DISORGANIZATION OF THE CENTROSOME: RELEVANCE TO FORMATION OF INCLUSION BODIES AND NEURODEGENERATION (ロテノンは $\gamma$ チューブリンの凝集とそれに続く中心体の構成異常を惹起する: 封入体形成および神経変性との関連性)
論文審査委員	教授 筒井 公子 教授 阿部 康二 助教授 富澤 一仁

#### 学位論文内容の要旨

Neurodegenerative disorders are characterized by progressive loss of specific neurons in the central nervous system. Although they have different etiologies and clinical manifestations, most of them share similar histopathologic characteristics such as the presence of inclusion bodies in both neurons and glial cells, which represent intracellular aggregation of misfolded or aberrant proteins. In Parkinson's disease, formation of inclusion bodies has been associated with the aggresome-related process and consequently with the centrosome. However, the significance of the centrosome in the neurodegenerative process remains obscure. In the present study, the morphological and functional changes in the centrosome induced by rotenone, a common insecticide used to produce experimental parkinsonism, were examined both *in vitro* and *in vivo*. Aggregation of  $\gamma$ -tubulin protein, which is a component of the centrosome matrix and recently identified in Lewy bodies of Parkinson's disease, was observed in primary cultures of mesencephalic cells treated with rotenone. Rotenone-treated neurons and astrocytes showed enlarged and multiple centrosomes. These centrosomes also displayed multiple aggregates of  $\alpha$ -synuclein protein. Neurons with disorganized centrosomes exhibited neurite retraction and microtubule destabilization, and astrocytes showed disturbances of mitotic spindles. The Golgi apparatus, which is closely related to the centrosome, was dispersed in both rotenone-treated neuronal cells and the substantia nigra of rotenone-treated rats. Our findings suggested that recruitment of abnormal proteins in the centrosome contributed to the formation of inclusion bodies, and that rotenone markedly affected the structure and function of the centrosome with consequent induction of cytoskeleton disturbances, disassembly of the Golgi apparatus and collapse of neuronal cells.

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、動物に投与すると実験的パーキンソン症候群を誘導することが知られているロテノンにより、神経細胞とグリア細胞のセントロソームに起こる形態的、機能的変化を解析したものである。中脳の初代培養細胞をロテノンで処理すると、 $\gamma$ -チューブリンが凝集し、セントロソームに蓄積した。 $\gamma$ -チューブリンはセントロソームや、パーキンソン病で見られる Lewy bodies の構成タンパク質である。ロテノン処理により、ニューロンやアストロサイトのセントロソームは拡大し、あるいは複数認められるようになった。このようなセントロソームには $\gamma$ -チューブリンの凝集塊だけでなく、 $\alpha$ -シヌクレインの凝集塊も認められた。セントロソームが異常なニューロンでは軸索の短縮やマイクロチューブルの不安定化が起こり、ゴルジ装置の分断化も見られた。何らかの原因で生じた異常なタンパク質がセントロソームに蓄積し、封入体形成を導くのではないかと示唆された。封入体形成は神経変性疾患で脱落する神経細胞に共通して認められる形態的異常であり、本研究はその形成機序解明に寄与するものである。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。