

## 一般演題抄録

- I-1 前立腺癌の神経周囲浸潤における laminin receptor の役割  
 ○米山 徹<sup>1</sup> 藤田 尚紀<sup>2</sup> 飛澤 悠葵<sup>2</sup>  
 畠山 真吾<sup>2</sup> 古家 琢也<sup>2</sup> 大山 力<sup>1,2</sup>  
 (弘前大・院医・先進移植再生医学<sup>2</sup> 同・泌尿器科学)

- I-2 細胞集積法による三次元人工腹膜モデルの開発  
 ○浅野 義哉<sup>1</sup> 松崎 典弥<sup>3</sup> 岡野 大輔<sup>1</sup> 西口 昭広<sup>3</sup>  
 明石 満<sup>3</sup> 下田 浩<sup>1,2</sup>  
 (弘前大・院医・神経解剖・細胞組織学<sup>1</sup> 同・生体構造医科学<sup>2</sup>  
 大阪大・院工・応用化学専攻分子創成化学コース 有機工業化学領域<sup>3</sup>)

- I-3 カルノシン酸はヒトアストロサイトのアミロイドβ (1-42/43) 分泌を抑制する  
 ○吉田 秀見<sup>1</sup> 松宮 朋穂<sup>1</sup> 丹治 邦和<sup>2</sup> 早狩 亮<sup>1</sup>  
 邢 飛<sup>1</sup> 三村 純正<sup>3</sup> 伊東 健<sup>3</sup> 今泉 忠淳<sup>1</sup>  
 (弘前大・院医・脳血管病態学<sup>1</sup> 同・脳神経病理学<sup>2</sup>  
 同・分子生体防御学<sup>3</sup>)

- II-4 4-メチルウンベリフェロンによる抗腫瘍効果に向けて  
 ○須藤晋一郎<sup>1,2</sup> 根岸美香<sup>1,2</sup> 長瀬勇人<sup>3</sup>  
 吉田枝里<sup>3</sup> 多田羅洋太<sup>1,2</sup> 石岡陽菜<sup>2</sup> 工藤大輔<sup>3</sup>  
 (弘前大・院医・糖鎖医学<sup>1</sup> 同・附属高度先進医学  
 研究センター・糖鎖工学<sup>2</sup> 同・院医・消化器外科学<sup>3</sup>)

アルツハイマー病はアミロイドβ (Aβ) ペプチドのオリゴマー形成・集積が原因であるという Aβ オリゴマー仮説が有力視されている。Aβ は細胞膜を貫通しているアミロイド前駆体タンパク質 (APP) がβ及びγセクレターゼにより切断されて生成する (アミロイド産生経路)。健常ではアミノ酸残基数 40 の Aβ40 が最も多く存在し、Aβ42 は全 Aβ の約 10%、Aβ43 は数%を占める。Aβ42 と Aβ43 は Aβ40 に比べて凝集性が高く、オリゴマー化して神経細胞の傷害や死を招く。一方、αセクレターゼは Aβ 内部の α 部位で APP を切断 (α 切断) して soluble APPα (sAPPα) を生成するため Aβ を産生しない (アミロイド非産生経路)。ローズマリーなどに含まれるカルノシン酸 (CA) は転写因子 Nrf2 の活性化等を介して神経保護作用を発揮することが知られている。これまでに私たちは培養 SH-SY5Y ヒト神経芽腫細胞において、CA が α 切断を促進することにより Aβ 分泌を抑制すること、さらに、Aβ 誘導アポトーシスを抑制することを報告した。今回私たちは培養 U373MG ヒトアストロサイトマ細胞の Aβ 分泌に対する CA の影響を検討した。特に、Aβ42 を上回る毒性の Aβ43 も調べた。APP や各セクレターゼの mRNA 及びタンパク質発現はリアルタイム定量 PCR 法及びウェスタンブロット法で解析し、培養上清中に分泌された sAPPα や Aβ40/42/43 は酵素抗体 (ELISA) 法で測定した。CA は sAPPα の分泌を濃度依存的に増加させる一方、Aβ40/42/43 の分泌を減少させた。即ち、CA はアストロサイトにおいてもアミロイド非産生経路を促進した。CA 処理により αセクレターゼである TACE/ADAM17 の発現が時間・濃度依存的に増加した。しかし、恒常性 αセクレターゼ (ADAM10) や βセクレターゼ (BACE1)、γセクレターゼ (PS1)、APP の発現は変化しなかった。siRNA により TACE をノックダウンすると、CA による sAPPα 分泌亢進が阻害されると同時に、CA による Aβ42/43 分泌抑制が軽減された。つまり、CA 誘導 TACE による α 切断は Aβ 分泌抑制の一部に関与していた。以上から、CA は Aβ が介在するアルツハイマー病等の疾患の予防に有用かもしれない (Yoshida ら, Neurosci Res, 2014)。