

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	脳神経科学領域脳血管病態学教育研究分野 孟 鵬飛
指導教授氏名	今泉 忠淳
論文審査担当者	主 査 村上 学 副 査 若林 孝一 副 査 大熊 洋揮
<p>(論文題目) Carnosic acid suppresses the production of amyloid-β 1-42 by inducing the metalloprotease gene TACE/ADAM17 in SH-SY5Y human neuroblastoma cells (カルノシン酸は SH-SY5Y ヒト神経芽腫細胞においてメタロプロテアーゼ遺伝子 TACE/ADAM17 の誘導によりアミロイド β (1-42) の産生を抑制する)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>【目的】 アルツハイマー病の根本病態はアミロイド β ペプチド ($A\beta$) の異常蓄積やオリゴマー形成であるとする $A\beta$ カスケード仮説や $A\beta$ オリゴマー仮説が有力視されている。本研究の目的は、培養ヒト神経系細胞の $A\beta$ 42 分泌に対するカルノシン酸 (CA) の影響を明らかにすることである。</p> <p>【方法】 SH-SY5Y ヒト neuroblastoma 細胞を用い、カルノシン酸を培地に添加した。APP や各セクレターゼの mRNA 及びタンパク質発現は定量 RT-PCR 法及びウェスタンブロット法で解析し、上清中に分泌された soluble APP α (sAPP α) や sAPP β、$A\beta$ 40、$A\beta$ 42 を測定した。セクレターゼや Nrf2、$A\beta$ 分解酵素のを RNA 干渉法でノックダウンして検討した。</p> <p>【結果】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CA は APP の β 切断を抑え α 切断を高める： CA は SH-SY5Y 細胞の $A\beta$ 42 及び $A\beta$ 40 分泌レベルを濃度依存的に抑制した。 2. α セクレターゼのひとつである TACE の mRNA 発現は、CA 刺激により時間・濃度依存的にセクレターゼ中で最も増加した。 3. siRNA を用いた TACE のノックダウンにより、CA 刺激で増加した sAPP α が抑制されたことから、CA は TACE の活性化を介して APP の α 切断を促進することが示された。 4. α セクレターゼ ADAM10 をノックダウンすると、sAPP α 分泌は CA 刺激の有無によらず減少した。 <p>【考察】 ヒト神経芽腫細胞において、CA は APP の α 切断を促進することにより、$A\beta$ 42 の産生を抑制することが示された。この機構の一部は、CA が α セクレターゼの一つである TACE の発現を誘導して sAPP α 分泌を促進することによる、ということが明らかになった。本研究により CA の $A\beta$ 42 産生に対する抑制作用が明らかとなった。この成果のアルツハイマー病の発症、予防における意義は大きく、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Neuroscience Research 2013; 75(2): 94-102.