Phenolic compounds prevent the oligomerization of α-synuclein and reduce synaptic toxicity

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 髙橋, 良一, Takahashi, Ryoichi
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/44629

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号　医博甲第2513号　氏名　髙橋　良一

論文審査担当者　主査　堀　　修　印

副査　河﨑　洋志　印

櫻井　　武　印

学位請求論文

題　　名　Phenolic compounds prevent the oligomerization of α-synuclein and reduce synaptic toxicity
（フェノール化合物はα-シヌクレインのオリゴマー化を抑制し、シナプス毒性を軽減する）

掲載雑誌名　Journal of Neurochemistry
平成２７年掲載予定

【背景】Lewy 小体はパーキンソン病、レヴィー小体型認知症で出現し、αシヌクレイン蛋白(αS)が主要構成成分である。αS の凝集・沈着がαシヌクレイノパチーの病因に深く関わっており、特にオリゴマーの神経毒性が強いことが示されている。以前に我々はフェノール化合物のαS の線維化に対する抑制効果を報告した。今回、フェノール化合物によるαSオリゴマー形成の抑制効果を検討した。
【方法】Photo induced cross-linking of unmodified proteins (PICUP)は光触媒を用いて、蛋白を共有結合させオリゴマー化する方法である。5 種のフェノール化合物（ミリセチン、ロスマリン酸、クルクミン、ノルジヒドログアイアレチン酸、フェルラ酸）がαS オリゴマー形成に及ぼす影響を、PICUP、電気泳動を行い解析した。αSの形態学的評価には電子顕微鏡・原子間力顕微鏡を用いた。円二色性分光法による分析を行い、フェノール化合物がαS の二次構造変換に与える影響を評価した。マウスの海馬スライスを用いて Long-term potentiation (LTP)を測定し、シナプス毒性を評価した。Nuclear magnetic resonance (NMR)を用いて、フェノール化合物とαSの結合部位を検討した。
【結果】フェノール化合物は濃度依存的にαS オリゴマー形成を抑制した。形態学的評価の結果、オリゴマーと比べ、フェノール化合物添加後に PICUP を行なったαS は径・高さが小さかった。これらの結果からフェノール化合物がαS のオリゴマー化を抑制することが示唆された。円二色性分光法による分析では、ミリセチン、ロスマリン酸はαS のランダムコイルからβシート構造への二次構造変換を抑制した。LTP の実験ではαSオリゴマーは LTP を抑制したが、フェノール化合物を作用させると LTP の抑制が軽減した。フェノール化合物がαSのオリゴマー化を抑制した結果、シナプス毒性が軽減したと考えた。NMR により、ミリセチンがαSのN末端側の９塩基と結合していることを示した。
【結論】フェノール化合物はαSのオリゴマー形成を抑制しシナプス毒性を軽減した。

本論文はフェノール化合物によるαS オリゴマー形成抑制効果を示したもので、αシヌクレイノパチーの治療戦略を示す上で有用と考えられ、学位論文に値すると評価された。