

# Expression of 150-kd oxygen-regulated protein in the hippocampus suppresses delayed neuronal cell death

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15798">http://hdl.handle.net/2297/15798</a>

学位授与番号	乙第1569号
学位授与年月日	平成14年12月18日
氏名	宮崎真普
学位論文題目	Expression of 150-kd Oxygen-Regulated Protein in the Hippocampus Suppresses Delayed Neuronal Cell Death (海馬における ORP150 の発現が遅延神経細胞死を抑制する)
論文審査委員	主査 教授 福田 龍二 副査 教授 狩野 方伸 教授 加藤 聖

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

150-kd oxygen-regulated protein (ORP150) はアストロサイトの初代培養細胞より分離・精製された新規ストレス蛋白であり、小胞体に局在する分子シャペロンである。この ORP150 が海馬の遅発性神経細胞死においてどのような働きをしているか検討をおこなった。

虚血時の ORP150 の動向を検討する為に、砂ネズミに対して総頸動脈の閉塞による脳虚血モデルを用いて検討したところ、海馬 CA1 領域における ORP150 の発現と虚血耐性形成との相関性を示すデータが得られた。次にマウス海馬の培養神経細胞を用いて検討したところ、ER ストレスをおこす低酸素やグルタミン酸、breferrdin A、thapsigargin 暴露により ORP150 の発現の増加が認められ、一方、砒素や staurosporine、過酸化水素といった他のストレス物質では増加は認められなかった。アデノウイルスにより作成された、ORP150 の発現量に差がある培養細胞を用いての検討では、低酸素、breferrdin A、thapsigargin 暴露によって ORP150 が誘導され、また神経細胞死が誘発された。この神経細胞死は ORP150 の発現が多いセンス群では抑制され、ORP150 の発現の少ないアンチセンス群では促進した。一方、砒素や staurosporine、過酸化水素による神経細胞死には差は認められないことから、これらの神経細胞死は ORP150 発現には依存していないことが示された。センス群ではグルタミン酸による細胞内 Ca 濃度の上昇を抑制し、逆にアンチセンス群では細胞内 Ca 濃度の上昇を増強した。グルタミン酸処置による、Ca 依存性蛋白分解酵素である cathepsin B 活性の増加はアンチセンス群がもっとも顕著であった。さらに遅発性神経細胞死における ORP150 の機能を調べる為に、ORP150 センス鎖を導入したアデノウイルスを海馬内注入し、虚血後の神経細胞の viability について検討したところ、コントロールである海馬への LacZ 単独処置群に比べ LacZ+ORP150 センス鎖併用群では有意に錐体細胞の viability が上昇していることが確認された。このことからアデノウイルスの局所注入による海馬神経における ORP150 の過剰発現が遅発性神経細胞死から神経を保護することが示唆された。

以上より ORP150 が Ca 代謝を調節することにより ER ストレスを緩和し、脳虚血による海馬での遅発性神経細胞死に対して保護的作用を有することが示された。本研究は未だに決定的な治療法の開発されていない虚血性神経細胞死に対し、その病態生理を新たな局面から解明したものである。脳血管障害の治療法を開発する上で極めて示唆に富むものであり、学位に値する労作であると判断された。