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: Miyazaki, Mayuki
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15798

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頚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、breferdin 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、breferdin A、thapsigardin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。