



Title	Brain-Derived Neurotrophic Factor Accelerates Nitric Oxide Donor-induced Apoptosis of Cultured Cortical Neurons
Author(s)	石川, 保幸
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42499">https://hdl.handle.net/11094/42499</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	石川保幸
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第15975号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科生物科学専攻
学位論文名	Brain-Derived Neurotrophic Factor Accelerates Nitric Oxide Donor-induced Apoptosis of Cultured Cortical Neurons (NOで誘導されるニューロン死のBDNFによる促進効果)
論文審査委員	(主査) 教授 畠中 寛  (副査) 教授 小倉 明彦 教授 岡田 雅人 助教授 池内 俊彦

### 論文内容の要旨

脳由来神経栄養因子(BDNF)は、脳に豊富に存在する液性因子で、主としてニューロンの生存維持に働く栄養因子として知られている。また、最近では成熟ニューロンにおけるシナプス可塑性にも関わっていると報告されている。私は、BDNF作用のもつ別の側面として、BDNFはNO依存性のニューロン死をむしろ促進することがあることを明らかにした。

#### BDNFによるNO誘導性ニューロン死の促進効果

NOによる細胞死はBDNFによって顕著に促進され、BDNFによって促進される細胞死は遺伝子発現、蛋白質合成、核凝縮、DNA断片化を伴うことからアポトーシスであることが明らかとなった。さらにBDNFによる細胞死促進効果は用量依存的でありBDNFの濃度はTrkBを介する一般的な濃度と一致していた。このBDNFによる細胞死促進効果は、TrkB-IgGおよびK252aの添加によって抑制されたことからTrkBを介した効果であった。

#### ニューロン死の促進効果における細胞内シグナル伝達経路

NO誘導性ニューロン死および、BDNFの促進効果の細胞内シグナルを検討した。この細胞死およびBDNFによる促進効果はp38MAPKの選択的阻害剤であるSB202190、SB203580、およびERKの阻害剤であるU0126によって抑制されたことからp38MAPK、ERKが関与することが示唆された。また、p38MAPK、ERKは、この細胞死の過程において活性化されることも明らかとなった。

#### NO誘導性ニューロン死におけるBcl-2、Baxの働き

NO誘導性ニューロン死においてBcl-2の顕著なリン酸化が起こることが明らかとなった。Bcl-2のリン酸化はBDNFの添加によってさらに促進された。また、このBcl-2のリン酸化はERK、p38MAPKの阻害剤によって阻害された。これらの結果は、Bcl-2のリン酸化が細胞死に関与することを強く示唆している。Bcl-2のリン酸化を担うものを明らかにする目的でERK、p38MAPKがBcl-2をリン酸化するかどうかを調べたところ、ERKがBcl-2をリン酸化することを明らかにした。以上の結果はNOによる細胞死はMAPKファミリーによるBcl-2のリン酸化状態の制御によって引き起こされておりこのカスケードのBDNFによる活性化が、その死を促進していることを示唆している。さらに、SNPによる細胞死においてBaxの細胞質からミトコンドリアへの移行が観察された。この移行はERK、p38MAPKの阻害剤によって顕著に抑制された。そこで、Bcl-2のリン酸化とBaxの移行にどのような関係があるかを検討した。Bcl-2のリン酸化部位についてはSer70やSer87のリン酸化が重要であることが報告されてい

たのでこの部位のミュータントを作成しBax の移行への効果を調べた。その結果、S70A、S70DなどのBcl-2 ミュータントの解析からS70のリン酸化がBax のミトコンドリアへの移行を制御することも明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は脳神経系において、ニューロンの分化・生存・可塑性の維持に働いている情報蛋白質である脳由来神経栄養因子（BDNF）による培養大脳皮質ニューロンにおける一酸化窒素（NO）依存性のアポトーシスの促進に関する細胞内情報伝達について調べたものである。BDNF作用の新たな役割に関して新しい知見を見いだしており、博士（理学）の学位論文として十分価値のあるものと認める。