

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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

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わ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。