

Title	Amyloid β downregulates XIAP expression in human SH-SY5Y neuroblastoma cells
Author(s)	山森, 英長
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45390
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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	やま もり ひでなが 山 森 英 長
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 18912 号
学位授与年月日	平成 16 年 4 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学位論文名	Amyloid β downregulates XIAP expression in human SH-SY5Y neuroblastoma cells (アミロイド β 蛋白の培養神経細胞におけるアポトーシス阻害蛋白発現への影響)
論文審査委員	(主査) 教授 武田 雅俊 (副査) 教授 祖父江憲治 教授 遠山 正彌

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) は約 40 アミノ酸残基から成る、凝集性の高い蛋白質で、アルツハイマー病 (AD) の脳にみられる神経病理学的変化の 1 つである老人斑の主要構成成分である。 $A\beta$ は、培養神経細胞に添加されると、細胞に障害を与え、アポトーシスによる神経細胞死を引き起こすが、実際の脳内での神経細胞死を説明する上での大きな問題点として、 $A\beta$ が傷害作用を示すためには生体内濃度 (nM オーダー) よりもはるかに高い濃度 (10~25 μ M) を添加する必要があることがあげられる。これまでに、細胞死を起こさない低濃度の $A\beta$ によってアポトーシス誘導蛋白の Bax の発現が誘導され、同時にアポトーシス阻害蛋白の Bcl-2 の発現が抑制され、細胞死脆弱性を誘導することが報告されていることから、低濃度の $A\beta$ によって細胞死脆弱性を誘導する他の可能性があるかどうかについて、inhibitor of apoptosis (IAP) ファミリーの中で最もアポトーシス阻害作用が強いとされている X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) の発現に注目して検討した。

〔方法ならびに成績〕

$A\beta$ を添加した細胞における XIAP の発現を western blotting を用いて検討したところ、細胞死を引き起こさない濃度、100 nM 及び 500 nM の $A\beta$ 1-42 を添加した細胞では、濃度依存的に XIAP の発現の抑制が見られた。 $A\beta$ を添加された細胞が、老化に伴う二次的なストレス、たとえば酸化ストレスに対してより脆弱になっているかどうかを見るために、まず SH-SY5Y cell に 500 nM の $A\beta$ を添加したまま 48 時間 incubate し、その後 0.5 μ M の H_2O_2 、あるいは 5 nM の 4-hydroxynonenal (HNE) を添加することにより弱い酸化ストレスをかけ、3 時間後、細胞死の比率を比較したところ、 $A\beta$ 1-42 を添加された細胞の方がコントロールの $A\beta$ 42-1 を添加した細胞と比較して、酸化ストレスに対してより脆弱になっていることが確認された。最後に XIAP の発現の変化が、この $A\beta$ によって引き起こされる酸化ストレスへの脆弱性に関与しているかどうかを確認するため、XIAP の過剰発現の影響を検討した。XIAP を stable に過剰発現させた SH-SY5Y cell では酸化ストレスへの脆弱性が回復することが確認された。同時にカスパーゼの activity を計測したところ、XIAP を stable に過剰発現させた SH-SY5Y cell ではカスパーゼの activity が抑

制されており、XIAPの過剰発現による酸化ストレスへの脆弱性の回復は、XIAPのカスパーゼ阻害作用によるものである可能性が示唆された。以上の事より、生体内濃度に近い、低濃度のA β によるXIAPの発現抑制により、酸化ストレスへの脆弱性が引き起こされている可能性が示唆された。

〔総括〕

細胞死を引き起こさない濃度のA β によってアポトーシス阻害蛋白であるXIAPの発現が抑制され、また、XIAPの過剰発現により、A β によって引き起こされている酸化ストレスへの脆弱性が、回復することを見出した。以上の事より、生体内濃度に近い、低濃度のA β によるXIAPの発現抑制により、酸化ストレスへの脆弱性が引き起こされている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

アミロイド β 蛋白(A β)はアルツハイマー病(AD)の脳にみられる老人斑の主要構成成分であり、培養神経細胞に添加されると、神経細胞死を引き起こすが、A β が傷害作用を示すためには生体内濃度よりもはるかに高い濃度を添加する必要がある。本研究は低濃度のA β が細胞の脆弱性を誘導する機序についてアポトーシス阻害蛋白のX-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)の発現に注目し検討をおこなったものである。その結果、低濃度のA β によってXIAPの発現が抑制され、また、XIAPの過剰発現により、A β によって引き起こされている酸化ストレスへの脆弱性が回復することを見出された。これらの結果は生体内濃度に近い、低濃度のA β によるXIAPの発現抑制により、酸化ストレスへの脆弱性が引き起こされている可能性を示唆しており、実際の脳内での神経細胞死の機序の解明する上で重要と言える。以上のことから本研究は学位の授与に値すると考えられる。