The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Fluvoxamine alleviates ER stress via induction of Sigma-1 receptor
Author(s)	近江, 翼
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51971
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

[Format-P02]

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	近江　翼
論文題名 Title	Fluvoxamine alleviates ER stress via induction of Sigma-1 receptor (フルボキサミンはシグマ1受容体の発現誘導を介して、小胞体ストレスを抑える)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

We recently demonstrated that endoplasmic reticulum (ER) stress induces sigma-1 receptor (Sig-1R) expression through the PERK pathway, which is one of the cell's responses to ER stress. In addition, it has been demonstrated that induction of Sig-1R can repress cell death signaling. Fluvoxamine (Flv) is a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) with a high affinity for Sig-1R. In this study, we investigated effects of Flv on the Sig-1R induction and ER stress.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Methods:
We loaded ER stress on neuroblastoma cell lines with or without Flv for LDH assay and western blotting of Sig-1Rs, phosphor-eIF2α, or ATF4. Middle cerebral artery occlusion (MCAO) mice as models for ER stress were also treated with Flv for TTC staining to detect infarction. To confirm the Sig-1R induction by Flv, a luciferase reporter system of its promoter was used. RNA interference was used to knockdown ATF4 expression to check its involvement in the Flv effect.

Results:
In the present study, we show that treatment of neuroblastoma cells with Flv induces Sig-1R expression by increasing ATF4 translation directly, through its own activation, without involvement of the PERK pathway. The Flv-mediated induction of Sig-1R prevents neuronal cell death resulting from ER stress. Moreover, Flv-induced ER stress resistance reduces the infarct area in mice after focal cerebral ischemia.

〔総　括(Conclusion)〕

In conclusion, we have shown in vitro and in vivo that Flv, via activation of Sig-1R, upregulates Sig-1R expression by increasing ATF4 translation and thereby inhibits cell death resulting from ER stress. This suggests that Flv could be a feasible therapy for cerebral diseases caused by ER stress.

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）		近江 翼	
論文審査担当者		（職）	氏名
	主　査	大阪大学教授	武田 雅俊
	副　査	大阪大学教授	望月 秀樹
	副　査	大阪大学教授	片山 泰一

論文審査の結果の要旨

今回、審査の対象となった論文の概要は以下の通りである。
Sigma-1 receptorは主に小胞体膜に存在する、膜2回貫通型タンパク質である。神経細胞やグリア細胞など中枢神経系の細胞にも多く分布されており、イオンチャネルの調節や分子シャペロンとして作用するといったその生理機能から、様々な精神疾患や神経変性疾患への関与が報告されている。近年、我々はER stressが生じるとPERK pathwayを介して、Sigma-1 receptorの発現が上昇する事と、その発現上昇によって、細胞死シグナルが抑えられる事を明らかにした。
これら事実を踏まえ、今回私は、Sigma-1 receptor agonist作用が知られているSSRIの１つであるFluvoxamineのSigma-1 receptorの発現とER stress応答への作用について調べた。その結果、FluvoxamineがATF4の翻訳上昇を介して、Sigma-1 receptorの発現誘導を起こすことを見出した。また、FluvoxamineによるSigma-1 receptorの発現上昇により、ER stressに対する抵抗性が示される事も明らかにした。
これらの結果は、Sigma-1 receptorの発現上昇がER stressによって引き起こされる様々な疾患に対する新規治療薬のターゲットになり得る可能性が示している。よって、本論文は学位論文に値するものと認める。