The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Rescuing effects of RXR agonist bexarotene on aging-related synapse loss depend on neuronal LRP1
Author(s)	橘, 雅弥
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69271
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）		橘　雅弥	
論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	大薗恵一
	副　査	大阪大学教授	谷口雅子
	副　査	大阪大学教授	池田学

論文審査の結果の要旨

Apolipoprotein E(apoE)は脳内の主要なコレステロール担体であり、シナプス維持に重要な役割を果たすことが知られている。一方でapoE遺伝子はアルツハイマー病(AD)の発症関連遺伝子であることから、apoEをターゲットとした薬剤効果の検証は、従来ADモデルマウスで行われてきた。このうちレチノイドX受容体アゴニストであるbexaroteneは、脳内のapoE発現量を増加させシナプス機能を回復させる効果があることがADマウスで示されている。本研究は、加齢に伴うシナプスの蛋白の減少や機能低下に対してもbexaroteneがapoEおよびそのレセプターであるLRP1を介して回復作用を示すことを示したものである、20-24カ月齢のニューロン特異的LRP1ノックアウトマウスおよびその同腹子に対して100mg/kg/dayのbexarotene投与を2か月にわたって行い、加齢に伴うシナプス蛋白減少が、ニューロンのLRP1依存性に回復することを示した。一方でbexaroteneは副作用が大きく臨床応用は困難であることも明らかにした。本研究はapoEをターゲットとした治療が、加齢に伴う認知機能低下に対する新規治療法となりえる可能性を示したものであり、学位に値するものと考える。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	橘　雅弥
論文題名 Title	Rescuing effects of RXR agonist bexarotene on aging-related synapse loss depend on neuronal LRP1 （RXRアゴニストbexaroteneの、加齢に伴うシナプス変化に対する回復作用には、ニューロンのLRP1が関与している）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

Apolipoprotein E(apoE)は、中枢神経系においては主たるコレステロール担体であり、ニューロンに発現する表面レセプター、特にlow-density lipoprotein receptor related protein-1 (LRP1) を介してコレステロールをシナプスに供給し、シナプスの維持や修復に重要な役割を果たしている。加齢による認知機能の低下には脳内コレステロールの減少を背景としたシナプス機能の低下が関係していると考えられ、脳内でコレステロールに結合したapoEを増加させることによって、加齢に伴うシナプスのダメージが修復できる可能性がある。レチノイドX アゴニストであるbexaroteneは、脳内のapoEとその脂質との結合を増加させ、アルツハイマー病モデルマウスなどにおいて認知機能を改善することが報告されている。本研究では、bexaroteneが加齢に伴うシナプス変化を、apoEを増加させることで回復させる作用があるか、またその作用へのニューロンに発現するLRP1の関与の有無を検討することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

前脳神経細胞特異的にLRP1の発現が消失するコンディショナルノックアウトマウス（nLRP1$^{-/-}$）とその同腹子コントロールマウス(20-24か月齢)に対して、100mg/kg/dayのbexarotene含有餌またはコントロール餌を8週間投与した。脳内の蛋白発現量をウェスタンブロッティングおよびELISAで検討したところ、bexarotene投与群においては、nLRP1$^{-/-}$マウス群、コントロールマウス群とも脳内のapoE発現量、およびapoEのコレステロール結合に関与するATP-biding cassette sub-family A member 1 (ABCA1)の発現量がコントロール餌群に比較して有意に増加していた。また、シナプス蛋白であるPSD95、GluR1、NMDAレセプターNR1サブユニット（NR1）の発現量は加齢とともに減少していたが、コントロールマウス群ではbexarotene投与群においてコントロール餌群に比べてこれらのシナプス蛋白の発現量の増加を認めた。一方、nLRP1$^{-/-}$マウス群では、bexarotene投与群とコントロール餌群でシナプス蛋白の発現量に有意な差はなく、bexaroteneのシナプス蛋白回復作用には、神経に発現するLRP1が関与していることが示唆された。

しかしながら、免疫染色による組織学検討では、bexarotene投与群ではnLRP1$^{-/-}$マウス、コントロールマウスともに脳内のアストロサイトとマイクログリアの活性化を認め、神経炎症の悪化が認められた。また、bexarotene投与群においては、nLRP1$^{-/-}$マウス、コントロールマウスとも、肝機能障害によると思われる肝腫大と体重減少を認め、bexaoteneの臨床的な使用には注意を要すると考えられた。。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究で使用したbexaroteneは副作用が強く、臨床応用には適さないと考えられたが、加齢に伴うシナプスの変化に対して、RXR経路を介したapoEをターゲットとする治療が有効である可能性が示唆された。