

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 福田 有 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 乙第523号 |
| 学位授与の日付 | 平成28年10月11日 |
| 学位論文題名 | Neurotrophin promotes NGF signaling through interaction of GM1 ganglioside with Trk neurotrophin receptor in PC12 cells. 「PC12細胞においてノイロトロピンはTrk神経栄養因子受容体と ガングリオシドGM1の会合を介してNGFシグナル伝達を促進する」 Brain Research 1596 : 13–21, 2015. 1 |
| 指導教授 | 武藤 多津郎 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 山田 治基 副査 教授 宮地 栄一 教授 杉浦 一充 |

論文内容の要旨

【緒言】

神経成長因子(NGF)や脳由来神経栄養因子(BDNF)などの神経栄養因子類とそれらの受容体群は、神経細胞の生存、分化及びシナプス可塑性や神経新生等、神経発達や神経機能の制御過程において必須の役割を担っている。その機能異常は、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患や、躁うつ病、統合失調症、慢性疼痛などのストレス性疾患・精神疾患など広範囲な疾患に関係することが明らかとなっている。日本国内で主に慢性疼痛に対して処方されている、ワクシニアウイルス接種炎症家兔皮膚非タンパク性抽出物(以下ノイロトロピン)には疼痛以外にも適用外の様々な神経精神疾患に対する臨床効果が国内外で指摘されているが、これらを説明する基礎的根拠は不明であった。我々は、これらの機序解明のため研究を開始し、これまで以下の事実を明らかにしてきた。即ち、ダウン症モデルTs65Dnマウスにおいてノイロトロピンの経口投与が海馬BDNF濃度及び前脳基底核コリン作動性神経密度の維持をもたらすとともに、放射状水迷路試験で評価される空間認知能の低下を顕著に抑制することを発見した。さらに、ヒト神経芽細胞腫由来SH-SY5Y細胞を用いた検討から、本作用には神経栄養因子高親和性受容体Trkを起点とした細胞内情報伝達経路の活性化によるBDNF発現誘導が関与することを見出し報告した(Fukuda *et al.*, Molecular and Cellular Neuroscience 45, 226-233, 2010)。

【目的と方法】

本研究では、ヒト *trk* 遺伝子を高度に発現するラット副腎褐色細胞腫PC12細胞(PCtrk細胞)を用いて、ノイロトロピンによる神経栄養因子情報伝達系への作用を明らかにし、その機序を解析した。

【結果と考察】

TrkはリガンドであるNGFの結合後、形質膜の脂質ラフト上で、内在性ガングリオシドGM1と結合し、二量体化することによるチロシン自己リン酸化反応を経て活性化され、細胞内へシグナルを伝達することが知られている。PCtrk細胞をノイロトロピン処理すると、通常神経突起伸長応答がみられない低濃度NGF(2 ng/mL)で明らかな神経突起の形成が観察され、用量依存的な神経保護効果が認められた。この作用はTrkチロシンキナーゼ特異的阻害剤であるK252aによりほぼ完全に阻害されたことから、Trkを起点とした情報伝達系を介するものと考えられた。ノイロトロピン単独による処理では、直接的なTrkの自己リン酸化は認められなかったが、NGF添加によるTrk自己リン酸化反応のタイムコースはノイロトロピン前処理によりコントロールに比し顕著に促進化した。一方、興味深いことにPCtrk細胞をノイロトロピンに暴露すると、NGF非依存的にTrk-GM1複合体の形成が観察されたが、Trk自身の二量体化には影響を及ぼさなかった。これらの知見は、ノイロトロピンによる神経保護効果が、Trkを介したNGF情報伝達の効率化によるものであるという、他剤にはみられないユニークな機序によるものであることを示唆している。本剤はこのように神経栄養因子類の細胞内情報伝達系と密接にクロストークしながら神経保護効果を示す極めて独特な薬剤であり、今後アルツハイマー病などの神経変性疾患や精神疾患への応用も十分期待できると考えられた。

論文審査結果の要旨

神経成長因子(NGF)や脳由来神経栄養因子(BDNF)などの神経栄養因子類は、神経の発達や機能制御及び神経細胞死の防御機構において必須の役割を担っており、その異常は各種神経変性疾患や精神疾患など広範囲な病態と関連することが明らかとなっている。申請者は、鎮痛薬であるノイロトロピンを対象として、副論文では、認知症モデル動物を用いて本薬剤が認知機能を改善する可能性を見出し、その分子機序の少なくとも一部に脳内BDNFの産生を増大させる作用によること、さらに神経細胞の培養系を用い、その詳細な経路を解明した。また、本論文では、主にNGFに着目しノイロトロピンで前処理された神経細胞においては神経栄養因子受容体Trkがその活性化因子GM1ガングリオシドと強く会合して存在すること、また、その活性化に至る過程を明瞭に短縮化・スピードアップ化させることを発見した。本研究は、Trkを介したNGFの情報伝達経路を本薬剤が顕著に促すことにより、神経保護作用を示すという、これまで知られていなかった機序で作用する薬剤であることを示した極めて独創性の高い研究と言える。本研究は、Trk活性化過程において、NGF非存在下でも本薬剤によりTrk-GM1複合体が形成されることを証明した点でも、これまでの当該分野の知見をより一歩前進させたと高く評価された。以上の一連の研究成果は、本薬剤が単に鎮痛薬としての作用以外の新たな側面(神経保護作用とその分子機序)を解明した点で、特記すべきものであり、学位論文として相応しいと判断した。