

(様式5)

学 位 論 文 要 旨

平成 27 年 1 月 21 日

学位申請者
(アルヒブシ アマーニ) 印

学位論文題目

アミロイドβおよびシヌクレインが及ぼす神経細胞毒性に対するチモキノンの抑制効果

学位論文の要旨

アルツハイマー病は、認知症の代表であり、進行性を有する致命的な神経変性疾患である。アルツハイマー病の発症は、アミロイドβ (Aβ) の過剰産生や除去障害によるAβの脳内蓄積によって引き起こされると考えられている。Aβの蓄積と凝集が細胞毒性を示し、記憶障害などの現象を徐々に引き起こすとされており、Aβの凝集が及ぼす神経細胞毒性に関する研究からは、最終的に形成されるアミロイド繊維 (フィブリル) よりも、オリゴマーなどの中間的な凝集体の方が強い神経細胞毒性を示すことが明らかとなっている。Aβの凝集阻害をターゲットとしたアルツハイマー病治療薬の研究も盛んに行われ、ある程度の進展を遂げてきたが、アルツハイマー病の進行を防ぐ、もしくは遅らせることのできる効果的な薬は無く、今後の開発が待たれている。

本研究では、アルツハイマー病治療薬の候補分子としてチモキノンの着目した。チモキノンは、ニゲラサチバの種子油に含まれる天然生理活性分子であり、ニゲラサチバは、アジア、中東、アフリカで数世紀に渡り、医学目的で使用されてきた。近年、ニゲラサチバの成分であるチモキノンの薬理的作用を有することが多数報告されており、神経系においても神経変性を効果的に改善するなどの報告がある。本学位論文では、Aβが及ぼす神経細胞毒性に対するチモキノンの抑制効果について、ヒトiPS細胞由来ニューロンおよびラット初代培養神経細胞を用いて研究した成果について記述する。

第一章では、Aβの毒性、ヒトiPS細胞由来ニューロンを使用する利点、およびチモキノン分子の特性と本研究の目的について述べた。

第二章では、胎児ラット初代培養神経細胞およびヒトiPS細胞由来コリン作動性ニューロンを用いて、細胞死、アポトーシス、ミトコンドリア膜電位、グルタチオン量、活性酸素量、シナプス機能障害、電気活動を指標に、Aβが及ぼす神経細胞毒性とチモキノンによる抑制効果についての研究成果を記述した。チモキノン同時投与において、Aβのみの投与に比べ、有意にAβの神経細胞毒性を抑制する効果が見られた。更に、チモキノンの抑制効果のメカニズムの検証として、Aβの凝集性を評価したところ、チモキノン同時投与により、Aβの凝集が緩和されることが示された。これらの結果により、チモキノンはAβが及ぼす神経細胞毒性を抑制する効果を有すること、およびその抑制効果は、チモキノンがアミロイドβの凝集を阻害することであることが示唆された。

第三章では、シヌクレインが引き起こす神経細胞毒性に対するチモキノンの抑制効果について述べた。シナプス蛋白質の発現レベル、シナプス活動、および神経ネットワークの電気活動を指標に調べた結果、αシヌクレインのみの投与に比べ、チモキノン同時

投与において有意に神経細胞毒性を抑制する効果が認められた。また、強い神経細胞毒性を示すことが知られている変異型 β シヌクレインP123Hに対してもチモキノンの抑制効果が認められた。これらの結果により、 $A\beta$ 同様、チモキノンはシヌクレインが及ぼす神経細胞毒性に対しても抑制効果を有することが示唆された。

第四章では、 $A\beta$ およびシヌクレインが及ぼす神経細胞毒性に対するチモキノンの抑制効果に関する結果をまとめ、抑制効果のメカニズムに関して議論すると共に、ヒトiPS細胞由来ニューロンを用いた本研究の意義および今後の展望について言及した。