

京都大学	博士 (医学)	氏名	星野 友則
論文題目	6-Deoxyjacareubin, a natural compound preventing hypoxia-induced cell death, ameliorates neurodegeneration in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis (低酸素による細胞死を抑制する天然化合物 6-deoxyjacareubin による家族性筋萎縮性側索硬化症モデルの神経保護効果)		
(論文内容の要旨)			
<p>筋萎縮性側索硬化症(ALS)は運動ニューロンが選択的に脱落する神経変性疾患の一つである。これまで SOD1 を含め多くの家族性原因遺伝子が同定されているが、約 90%は孤発性 ALS であり、その有効な治療法は確立されていない。近年、ALS や他の神経変性疾患のモデルマウスを用いた研究によって、血管の過剰な収縮や血流の低下が報告されている。中枢神経系はエネルギー産生のため大量の酸素を消費することから、ALS では中枢神経系が慢性的に低酸素状態になっていると考えられる。しかし、これまで低酸素をターゲットとした治療法の開発は行われていない。京都大学大学院医学研究科臨床神経学教室では、これまで低酸素による細胞死を抑制する低分子化合物のスクリーニングを行い、さらに構造を指標とした展開により植物由来の天然化合物 6-deoxyjacareubin が低酸素による細胞死抑制化合物候補として同定された。これまで 6-deoxyjacareubin による細胞死抑制効果の機序や、神経変性疾患における神経保護効果については報告されていない。そこで本研究では、6-deoxyjacareubin を用いて、低酸素による細胞死抑制機構の解明および低酸素によるストレスを抑制することが神経変性疾患の治療ターゲットになる可能性について調べた。<i>in vitro</i> の実験では、6-deoxyjacareubin はアポトーシス誘導剤 staurosporine による細胞死を抑制しなかったことから、6-deoxyjacareubin は低酸素による細胞死を非アポトーシス経路で抑制していると推測された。さらに H₂O₂ (主にネクロトーシス) や erastin (フェロトーシス) といった各種細胞死誘導剤による細胞死も抑制しないことから、6-deoxyjacareubin はこれらの細胞死経路とは別の経路で細胞死を抑制していることが考えられた。さらに活性酸素種(ROS)の産生について調べたところ、6-deoxyjacareubin は低酸素による ROS の産生を顕著に抑制した。このことから、6-deoxyjacareubin は低酸素による ROS の産生を抑制し細胞死を抑制していることが示唆された。次に、6-deoxyjacareubin の <i>in vivo</i> での神経保護効果について調べるため、6-deoxyjacareubin (5mg/kg)を家族性 ALS モデルマウスである変異 SOD1 トランスジェニックマウス(SOD1^{G93A} Tg)に 8 週齢から 1 ヶ月投与し、その影響を調べた。その結果、6-deoxyjacareubin 投与群では Vehicle 群に比べて寿命の延長を示し、運動機能も改善も見られた。さらに病理学的な解析により運動ニューロン脱落の抑制、アストロサイトやミクログリアといったグリア細胞の活性化も抑制されることが観察され、6-deoxyjacareubin が <i>in vivo</i> においても神経保護効果を持つことが示された。低酸素は老化やアルツハイマー病といった他の神経変性疾患にも関わることが知られていることから、本化合物がこれらの疾患にも有効である効能性が示唆される。</p> <p>今後は、6-deoxyjacareubin のさらなる作用機序を調べることにより、低酸素と神経変性との関わりが理解が進むと期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)は運動ニューロンの選択的な変性・脱落を特徴とする神経変性疾患であり、その病態は未だ不明な点が多い。近年、ALS をはじめとした神経変性疾患において慢性的な低酸素の関与が報告されている。本研究では、低酸素による細胞死を抑制する低分子化合物のスクリーニングにより同定された 6-deoxyjacareubin (以下、本化合物)の低酸素による細胞死抑制効果、ならびに家族性 ALS モデルマウスに対する本化合物の有効性を検証した。まず本化合物は、低酸素による細胞死を抑制し、非アポトーシスの経路を介して細胞死を抑制することを示した。次に、家族性 ALS モデルマウスに本化合物および vehicle (対照群)を腹腔内投与したところ、本化合物投与群は対照群に比べて寿命が延長し、運動機能が改善した。同様に、本化合物投与群では対照群に比べて神経細胞数の減少やアストロサイトやミクログリアなどのグリア細胞の活性化が抑制された。以上より、本研究結果は低酸素の細胞死を抑制する本化合物が ALS モデルマウスにおいて神経保護効果を持つ可能性、ならびに、慢性的な低酸素の持続が ALS の病態機序に関与する可能性を示唆した。

以上の研究は低酸素による細胞死をターゲットとした新規治療法の開発の解明に貢献し、今後の ALS をはじめとした神経変性疾患の新規治療法開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 5 月 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降