

氏名	武 玉 梅
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3320 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Inhibitory Effect of Polyunsaturated Fatty Acids on Apoptosis Induced by Etoposide, Okadaic Acid and AraC in Neuro2a Cells (多価不飽和脂肪酸の神経芽腫細胞 (Neuro2a) におけるアポトーシス抑制効果)
--------	--

論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 竹居 孝二 助教授 宮崎 正博
--------	-----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

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において神経細胞のアポトーシスが誘発されるが、その予防、治療方法は未だ確立されていないのが現状である。n-3 ならびに n-6 系多価不飽和脂肪酸は脳の大脳質ならびに網膜の神経細胞膜に多く含まれ、学習能力向上や脳老化予防、特に痴呆予防などの作用が期待されている。n-3 系多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA, C22:6n-3)、エイコサペンタエン酸 (EPA, 20:5n-3)、ならびにアラキドン酸 (AA, 20:4n-3) が神経細胞アポトーシス抑制作用を有していることは報告されているが、多価不飽和脂肪酸の中でどの脂肪酸が最も強いアポトーシス抑制効果を有しているか、あるいは多価不飽和脂肪酸が神経変性疾患発症後の神経細胞死を抑制できるか不明である。本研究では、マウス由来神経芽腫細胞 Neuro2a 細胞を用いて、各種薬剤により誘導されたアポトーシスに対する各多価不飽和脂肪酸の抑制効果について比較検討した。DHA、EPA、 $\alpha$ -リノレン酸 ( $\alpha$ -LNA, 18:3n-3)、リノレン酸 (LA, 18:2n-6)、AA、 $\gamma$ -リノレン酸 ( $\gamma$ -LNA, 18:3n-6) の前投与は、いずれの脂肪酸においてもアポトーシスを阻害したが、アポトーシス誘導との同時投与では抑制効果が無かった。また、これら脂肪酸間のアポトーシス抑制効果には有意な差が認められなかった。以上の結果より多価不飽和脂肪酸は、神経変性疾患発症後の神経細胞死抑制効果は無いが、同脂肪酸の日々の摂取は、神経変性疾患における神経細胞死を防止する効果があることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究はマウス由来神経芽腫細胞 Neuro2a を用いて、主として n-3 系多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA, C22:6)、エイコサペンタエン酸 (EPA, 20:5) ならびにアラキドン酸 (AA, 20:4) のアポトーシス抑制効果について検討したものである。Neuro2a 細胞をエトポシド、オカダ酸、AraC、無血清処理というアポトーシス誘導刺激を加える前に上記 n-3 系多価不飽和脂肪酸で前処理しておくことで、引き続きアポトーシスが抑制された。この時 Caspase-3 活性も同時に抑制された。しかし n-3 系多価不飽和脂肪酸をアポトーシス誘導刺激と同時に与えた場合には、このようなアポトーシス抑制効果は見られなかった。またこれら脂肪酸間のアポトーシス抑制効果には有意な差が認められなかった。このように本研究により n-3 系多価不飽和脂肪酸は、培養神経系細胞のリン脂質に取り込まれた後に、アポトーシス誘導刺激を抑制することが示唆された。

よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。