

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2513 号 氏名 高橋 良一

論文審査担当者 主査 堀 修

副査 河崎 洋志

櫻井 武



学位請求論文

題 名 Phenolic compounds prevent the oligomerization of α -synuclein and reduce synaptic toxicity

(フェノール化合物は α -シヌクレインのオリゴマー化を抑制し、シナプス毒性を軽減する)

掲載雑誌名 Journal of Neurochemistry

平成 27 年掲載予定

【背景】Lewy 小体はパーキンソン病、レヴィー小体型認知症で出現し、 α シヌクレイン蛋白(α S)が主要構成成分である。 α S の凝集・沈着が α シヌクレイノパチーの病因に深く関わっており、特にオリゴマーの神経毒性が強いことが示されている。以前に我々はフェノール化合物の α S の線維化に対する抑制効果を報告した。今回、フェノール化合物による α S オリゴマー形成の抑制効果を検討した。

【方法】Photo induced cross-linking of unmodified proteins (PICUP)は光触媒を用いて、蛋白を共有結合させオリゴマー化する方法である。5 種のフェノール化合物(ミリセチン、ロスマリン酸、クルクミン、ノルジヒドログアイアレチン酸、フェルラ酸)が α S オリゴマー形成に及ぼす影響を、PICUP、電気泳動を行い解析した。 α S の形態学的評価には電子顕微鏡・原子間力顕微鏡を用いた。円二色性分光法による分析を行い、フェノール化合物が α S の二次構造変換に与える影響を評価した。マウスの海馬スライスを用いて Long-term potentiation (LTP)を測定し、シナプス毒性を評価した。Nuclear magnetic resonance (NMR)を用いて、フェノール化合物と α S の結合部位を検討した。

【結果】フェノール化合物は濃度依存的に α S オリゴマー形成を抑制した。形態学的評価の結果、オリゴマーと比べ、フェノール化合物添加後に PICUP を行なった α S は径・高さが小さかった。これらの結果からフェノール化合物が α S のオリゴマー化を抑制することが示唆された。円二色性分光法による分析では、ミリセチン、ロスマリン酸は α S のランダムコイルから β シート構造への二次構造変換を抑制した。LTP の実験では α S オリゴマーは LTP を抑制したが、フェノール化合物を作用させると LTP の抑制が軽減した。フェノール化合物が α S のオリゴマー化を抑制した結果、シナプス毒性が軽減したと考えた。NMR により、ミリセチンが α S の N 末端側の 9 塩基と結合していることを示した。

【結論】フェノール化合物は α S のオリゴマー形成を抑制しシナプス毒性を軽減した。

本論文はフェノール化合物による α S オリゴマー形成抑制効果を示したもので、 α シヌクレイノパチーの治療戦略を示す上で有用と考えられ、学位論文に値すると評価された。