



TITLE:

KUS121, a valosin-containing protein modulator, attenuates ischemic stroke via preventing ATP depletion(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kinoshita, Hisanori

CITATION:

Kinoshita, Hisanori. KUS121, a valosin-containing protein modulator, attenuates ischemic stroke via preventing ATP depletion. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-01-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24318>

RIGHT:

京都大学	博士 (医学)	氏名	木下 久徳
論文題目	KUS121, a valosin-containing protein modulator, attenuates ischemic stroke via preventing ATP depletion (バロシン含有タンパク調整薬である KUS121 は、アデノシン三リン酸の欠乏を防ぐことにより虚血性脳卒中を軽減する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】 脳卒中は全世界の最大の死亡原因の一つである。虚血性脳卒中の超急性期に対する経静脈的血栓溶解療法や機械的血栓回収療法の有効性が示されているが、限定的である。また、脳虚血後に生じる興奮性神経毒性、酸化ストレス、炎症などの障害性因子を制御する多数の神経保護薬は、虚血性脳卒中に対する臨床的有効性を示すことが出来ていないのが現状である。そのため、新たな神経保護治療の探索が必要とされている。</p> <p>虚血性脳卒中の急性期には、急激な脳血流の低下と酸素および栄養因子の供給不足が生じ、エネルギー媒介物質であるアデノシン三リン酸 (ATP) が急激に枯渇する。ATP 欠乏は興奮性神経毒性、カルシウム過負荷、酸化ストレス、小胞体ストレスなどの下流カスケードへと繋がり、虚血組織の炎症性および代謝性障害を引き起こす。そのため、虚血性脳卒中の早期に ATP 欠乏を抑制することにより、脳障害を軽減できる可能性が考えられる。</p> <p>Kyoto University Substance 121 (KUS121) は、バロシン含有タンパク (valosin-containing protein, VCP) の ATPase (ATP を加水分解する酵素) 活性の阻害剤として新たに開発された低分子化合物である。KUS121 は、病的状態において VCP の ATPase 活性を選択的に阻害し、パーキンソン病や網膜虚血傷害を含む複数の動物モデルにおいて細胞保護効果が示されている。以上のことから、本研究では、ATP 欠乏を生じる虚血性脳卒中に対する KUS121 の有効性を検討した。</p> <p>【方法】 (1) ラットの初代培養大脳皮質神経細胞に対して低酸素低グルコース負荷 (oxygen glucose deprivation, OGD) を行い、OGD 状態における KUS121 の効果を、水溶性テトラゾリウム塩を用いた生細胞数計測および免疫細胞染色により評価し、細胞内 ATP 量を解析した。また、神経細胞に対してツニカマイシンを添加し、小胞体ストレスを誘導した。小胞体ストレスに対する KUS121 の効果を、ウェスタンブロット法により解析した。 (2) 脳梗塞モデルとして、中大脳動脈遠位部一過性閉塞 (distal middle cerebral artery occlusion, dMCAO) モデルを作成した。dMCAO マウスに KUS121 を投与し、閉塞後 24 時間の時点で脳梗塞体積、機能障害を評価した。また、神経細胞への作用をウェスタンブロット法により解析した。</p> <p>【結果】 (1) 2 時間の OGD により神経細胞死が生じた。100 μM および 200 μM の KUS121 は、OGD による神経細胞死を有意に改善させた。KUS121 の投与により OGD による細胞内 ATP 量の減少が軽減された。また、0.25 μg/mL のツニカマイシン添加により小胞体ストレスのマーカである CHOP の発現を認め、KUS121 投与により CHOP 発現は有意に抑制された。 (2) dMCAO マウスにおいて、閉塞後 24 時間の時点で、KUS121 投与群では偽薬群と比較して、脳梗塞体積および機能障害の改善を認めた。</p>			

<p>【結論】 神経細胞の初代培養系において、KUS121 は低酸素低グルコース負荷による ATP 減少を軽減し、神経細胞死を抑制した。また、脳梗塞モデルマウスにおいて、KUS121 は脳梗塞体積および機能障害を改善させた。以上より、KUS121 は虚血性脳卒中の治療薬として有望であることが示唆された。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>本研究は、虚血性脳卒中の治療法開発に関して、細胞実験とモデル動物を用いた動物実験により KUS121 の効果を検討したものである。ラット脳から皮質ニューロンを作成し、低酸素低グルコース環境に暴露した。KUS121 が低酸素低グルコース負荷による ATP 減少を軽減し、神経細胞死を抑制することを示した。さらに、野生型マウスの中大脳動脈を一過性に閉塞させ、脳梗塞モデルマウスを作成した。この脳梗塞モデルマウスに対し、KUS121 を投与することにより、脳梗塞体積および機能障害が改善した。</p> <p>以上の研究は KUS121 の、虚血環境下での神経細胞に対する効果を明らかにしたものであり、今後の虚血性脳卒中の治療法開発に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 12 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。</p>
--

要旨公開可能日： 年 月 日以降