

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	垣尾 翔大
主 論 文 題 名：コーヒー成分による神経保護効果の作用メカニズムの解析			
<p>(内容の要旨)</p> <p>神経変性疾患とは、ある特定の神経細胞群が徐々に障害を受け、脱落してしまう病気である。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) やパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD)、筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS) などが代表的な神経変性疾患として知られている。いずれの疾患も異常タンパクの蓄積が確認されているものの、明確な原因は明らかになっておらず、また治療法も確立されていない。</p> <p>一方、コーヒーは世界中で愛飲されている飲料の一つで、近年様々な神経変性疾患に対して予防効果を持つことが疫学研究などにより示唆されている。しかし、コーヒーの神経保護効果の詳細な分子メカニズムは明らかになっていない。そこで本研究では、コーヒーによる神経保護効果のメカニズムの解明を目指し、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y を用いて研究を行った。</p> <p>神経成長因子 (Nerve growth factor; NGF) や脳由来神経栄養因子 (Brain derived neurotrophic factor; BDNF) などの神経栄養因子は様々な神経変性疾患に対して疾患の発症抑制や延命に効果があることが報告されている。BDNF はその高親和性の受容体である tropomyosin-related kinase type B (TrkB) に結合し、TrkB をリン酸化することで神経保護効果を発揮するが、私はコーヒー豆抽出液が、SH-SY5Y 細胞の TrkB の自己リン酸化を抑制し、更に BDNF による Akt のリン酸化も抑制することを見出した。しかし、コーヒーの主成分であるカフェインやカフェ酸、クロロゲン酸、トリゴネリンはこのような活性を示さなかった。更に、コーヒー豆抽出液は細胞膜上の TrkB 発現や BDNF/TrkB の結合には影響を及ぼさず、BDNF 誘導性の神経突起の伸長を抑制した。この結果はコーヒーが神経保護効果を持つという疫学研究と相反する結果であり、コーヒーによる神経保護効果のターゲットが BDNF/TrkB シグナル系と異なる可能性を示唆する。</p> <p>一方、血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor; VEGF) は血管新生や細胞増殖を誘導するタンパクである一方で、近年、神経細胞やグリア細胞に対して神経保護効果を有することが報告されている。VEGF による神経保護効果のメカニズムについてはまだ不明な点も多いが、ALS モデルマウスにおいて VEGF の投与による発症の遅延、運動機能の改善などが報告されている。また VEGF は特にドパミン作動性神経に強い保護効果を持つこと、MPP⁺誘導性の PD モデルで VEGF の転写因子である低酸素応答因子 (hypoxia inducible factor 1 alpha; HIF-1α) の活性化により神経細胞死が抑制されることなどが報告されており、VEGF は近年神経疾患の治療ターゲットとして注目されている。私はコーヒー豆抽出液の刺</p>			

激により、SH-SY5Y 細胞における VEGF の発現が HIF-1 α の活性化を介して誘導することを見出した。更にこの活性成分がコーヒーの主成分ではなく、焙煎によって生成される成分であるカテコール類であることを見出した。またコーヒーによる HIF-1 α の活性化は、HIF-1 α の分解に必須のプロリンヒドロキシ化を抑制することで、HIF-1 α のタンパクを安定化、活性化によることを示した。しかしプロリンヒドロキシ化酵素の発現や *in vitro* の酵素活性には影響が見られず、この酵素を直接阻害しているのではなく、補因子として要求する成分などに作用して活性を阻害していることが示唆された。

また、本研究において、VEGF だけでなく、神経成長因子 (NGF) や Heat Shock Protein 70 kDa (HSP70)、TrkB などの遺伝子発現がコーヒー豆抽出液により誘導されることを明らかにした。HSP70 はシャペロンの働きを持つタンパク質であり、HSP70 が誘導されたことにより、異常タンパク質の蓄積が抑制できることが考えられる。AD や PD、ALS はいずれも異常タンパク質が凝集、蓄積するフォールディング病であると考えられており、HSP70 の活性が上昇することで異常タンパクの凝集が抑制されることが期待できる。

更に、コーヒー豆抽出液により AD の原因と考えられているアミロイド β (A β) の産生に関わるタンパク質である β -セクレターゼ (BACE1) のタンパク発現が減少し、A β の分解に働くと言われているインシュリン分解酵素 (IDE) の遺伝子発現が上昇することを明らかにした。これらの発現変化により、A β の蓄積が抑制されることが期待できる。

このように、本研究ではコーヒー豆抽出液が神経細胞における様々なタンパク質に影響を与える可能性について示してきた。それぞれの発現の変化がどのような成分によって、どのようなメカニズムによって起きているかを解明していくことで、神経系の疾患の予防だけでなく、治療につながっていくことが期待できる。