

氏名(本籍)	ほ	さか	あい		
	保	坂	愛	(福島県)	
学位の種類	博 士 (医 学)				
学位記番号	博 甲 第 6624 号				
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日				
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当				
審査研究科	人間総合科学研究科				
学位論文題目	スタチンのアミロイドβ蛋白産生低下作用に関する研究				
主	査	筑波大学教授	博士(医学)	鳥	野 仁
副	査	筑波大学教授	博士(医学)	岡	村 直 道
副	査	筑波大学教授	博士(医学)	望	月 昭 英
副	査	筑波大学准教授	博士(医学)	新	井 哲 明

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

スタチン (HMG-CoA 還元酵素阻害薬) は、アルツハイマー病の有病率や発症リスクを低下させる疫学的エビデンスに加え、実験的にも、培養細胞系においてアミロイドβ蛋白 (Aβ) 産生低下作用を持つことが報告されている。本研究の目的は、スタチンによる神経細胞の Aβ 産生低下の作用機序を明らかにする。

(対照と方法)

ラット初代培養神経細胞に2種類のスタチン: atorvastatin と pitavastatin を負荷し Aβ 産生に及ぼす影響や関連タンパクを検討した。

(結果)

神経細胞を pitavastatin または atorvastatin で濃度依存的に Aβ40、Aβ42 の分泌量の低下を観察した。細胞溶解液の Western blot 解析では、未成熟型 APP レベルは変化がなく Thr668 位のリン酸化の低下を伴う成熟型 APP レベルの低下を認めた。しかし、BACE1、γセクレターゼ複合体 (presenilin 1、nicastrin、APH-1、PEN-2) は明らかな変化を伴わなかった。組み替えアデノウイルスを用いた APP 過剰発現細胞においても、同様の結果を確認している。さらにスタチン処理により、神経細胞の細胞内コレステロール量が濃度依存的に低下しており、回復実験としてスタチンとメバロン酸 (MVA) で共処理した場合、スタチンによる Aβ 分泌量低下および成熟型 APP、リン酸化 APP レベルの低下は回復を認めた。しかしスタチンとコレステロールあるいはファルネシルピロリン酸 (FPP) またはゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) で共処理した場合、細胞内コレステロール量低下は改善したものの、Aβ 分泌量および成熟型 APP、リン酸化 APP レベルの低下の回復は認められなかった。さらに細胞表面蛋白のビオチン化実験では、pitavastatin または atorvastatin 処理により、細胞表面の成熟型 APP は変化しなかったが、細胞表面のリン酸化 APP の低下を認めた。

(考察)

以上の結果から、初代培養神経細胞において、スタチンは、APP の成熟化およびリン酸化に影響し、Aβ 産生を低下させること、その作用にはコレステロールの減少とは別の機序を介することが示唆された。

審査の結果の要旨

スタチンの A β 産生低下作用に成熟型 APP の低下が関与していることを細胞生物学的に順を追って論理的に解析しており、過去の報告では成熟型 APP の関与について検討した論文はない事を踏まえるとその新規性も高く、アルツハイマー病のメカニズムの理解と治療法の新規開発に貢献する成果と言える。APP から A β 産生の生理的プロセスをよく理解して、スタチンの低下作用の作用機序について、既報との関連、推測も含めてよく理解しており、的確な質疑応答がなされた。

平成 24 年 12 月 28 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。