



Title	p3-A1c の神経炎症に対する治療効果及び作用機構の解明 [全文の要約]
Author(s)	木下, 祥一
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第15782号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/92339
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Shoichi_Kinoshita_summary.pdf



[Instructions for use](#)

学位論文の要約

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏名 木下 祥一

学位論文題名

p3-Alc β の神経炎症に対する治療効果及び作用機構の解明

アルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease : AD）は、加齢に伴い認知機能や思考能力の低下が進行する神経変性疾患である。現在、全世界で約5000万人の認知症患者が存在し、そのうちの約7割がAD患者であり、今後先進諸国をはじめ、さらに患者数が増加することが予想されるが、未だに十分な治療法はない。ADはアミロイド β 凝集体（A β o）が神経毒性を発現することで、タウの蓄積や神経炎症を伴う神経変性の引き金を引くことが原因であると考えられている。近年、ゲノムワイド関連解析（GWAS）により同定されたADリスク遺伝子の多くがミクログリアで発現する遺伝子であることが明らかとなり、神経炎症がADにおける認知機能障害などの病理に強く関与すると考えられるようになった。当研究室で単離・同定した脳内分子 p3-Alc β は、A β o による細胞毒性を抑制し、A β o 誘導性のマウスの急性認知機能障害を末梢投与で改善することが明らかになり、この作用は p3-Alc β の部分配列 p3-Alc β 9-19 によって担われることから、p3-Alc β は新規 AD 治療薬としての特性を持つと考えられた。さらに、p3-Alc β 9-19 を皮下投与することで AD マウスモデルの神経炎症を抑制する可能性を示唆した。しかし、p3-Alc β が神経炎症を抑制する分子機構は未解明のままであった。本研究では AD マウスモデルを使用し、p3-Alc β 9-19 の末梢投与後のミクログリアの機能変化の解析を行い、神経炎症を p3-Alc β 9-19 が抑制する分子機構の解明を目的とした。

p3-Alc β 9-19 継続投与後の AD マウスモデル脳内ミクログリオーシスの変化を抗 Iba1 抗体による免疫染色により解析し、その結果ミクログリオーシスの修飾に p3-Alc β 9-19 は顕著な変化を及ぼさなかった。次に、p3-Alc β 9-19 継続投与後の AD マウスモデル脳内ミクログリアの表現型を特有のマーカー分子に着目し免疫染色により解析した。その結果、M1（炎症誘発）型ミクログリアに発現する TSPO、CD86 の発現が有意に減少した。さらに、M1 型ミクログリアの主要な機能である A β の貪食能及び炎症性サイトカインの発現をそれぞれ、p3-Alc β 9-19 を継続投与した AD マウスモデル脳内の抗 A β 抗体の免疫染色、抗 TNF- α 抗体の免疫染色及び Western blot による TNF- α の検出によって解析した。その結

果、p3-A β 9-19 投与により脳内 A β 量は変化させないが、TNF- α の発現を有意に抑制した。加えて、AD マウスモデルに対し p3-A β 9-19 を脳室内投与すると TNF- α の発現を有意に抑制することを示した。次に、in vivo で認められた炎症性サイトカイン発現の抑制が、どのような機構で起きているか解析するために、ミクログリア細胞株 BV2 を用い、p3-A β 9-19 を添加し、LPS による M1 型ミクログリアの誘導を行い TNF- α の発現を解析したところ、in vivo と同様に TNF- α の発現の抑制が認められた。さらに TNF- α の発現を制御する NF- κ B p65 の核移行が、p3-A β 9-19 によって有意に抑制されることが明らかとなった。最後に、NF- κ B p65 の核内移行を制御する細胞内シグナルの 1 つである PI3K-AKT シグナルカスケードに着目し、p3-A β 9-19 の投与による NF- κ B p65 の核内移行の抑制に AKT のリン酸化を介するかどうか解析を行った。その結果、p3-A β 9-19 が LPS により活性化された AKT (Ser473) のリン酸化を有意に抑制することが明らかとなった。

本研究により、p3-A β 9-19 が AD マウスモデル脳内の炎症性サイトカインの発現を抑制すること、またミクログリアの M1 型表現型を減少させることを新たに見出した。また p3-A β による炎症性サイトカインの発現抑制は NF- κ B p65 の核移行抑制による結果であり、さらに上流の AKT のリン酸化が抑制されることが新たに明らかになった。p3-A β 37 は先行研究から認知機能に異常のない脳内 A β が陽性の患者が該当する preclinical フェーズで脳脊髄液 (CSF) 中で、量が有意に減少するため、AD の先制療法として低下しつつある p3-A β を補充する p3-A β 9-19 の投与は、本研究で示された神経炎症の抑制と神経傷害の進行を遅らせる効果を期待できると考えられる。