

博士学位論文審査結果要旨

平成 27 年 1 月 22 日

研究科、専攻名 バイオ・情報メディア研究科 バイオニクス専攻

学位申請者氏名 ALHIBSHI AMANI HASAN A

論文題目 Inhibitory effect of thymoquinone against amyloid beta and synuclein-induced neurotoxicities in rat primary and human induced pluripotent stem cells-derived neurons (アミロイドβ およびシヌクレインが及ぼす神経細胞毒性に対するチモキノンの抑制効果)

審査結果の要旨

平成27年1月22日に東京工科大学において、学位申請者 アルヒブシ アマーニ の博士学位審査公開発表会が開催され、以下の要旨に示す博士論文に関する発表と関連する質疑応答が行われた。

アルツハイマー病 (AD) は、認知症の代表であり、進行性を有する致命的な神経変性疾患である。AD の発症は、アミロイドβ (Aβ) の過剰産生や除去障害による Aβ の脳内蓄積によって引き起こされると考えられており、Aβ の凝集が及ぼす神経細胞毒性に関する研究からは、最終的に形成されるアミロイド繊維 (フィブリル) よりも、オリゴマーなどの中間的な凝集体の方が強い神経細胞毒性を示すとされている。Aβ の凝集阻害をターゲットとした AD 治療薬の研究も盛んに行われているが、アルツハイマー病の進行を防ぐ、もしくは遅らせることのできる効果的な薬は無く、今後の開発が待たれている。申請者は、Aβ の神経細胞毒性を抑制する候補分子として天然生理活性物質であるチモキノに着目した。チモキノンはニゲラサチバの種子油に含まれる主要成分であり、抗酸化作用などが報告されている分子である。本研究では、アミロイドβ およびレビー小体型認知症の原因となっているシヌクレインが及ぼす神経細胞毒性に対するチモキノンの抑制効果について調べることを目的とした。

はじめに、ラット海馬初代培養細胞およびヒト iPS 細胞由来ニューロンを用いて、Aβ₁₋₄₂ の細胞毒性に対するチモキノンの抑制効果について調べた。細胞死、アポトーシス、ミトコンドリア膜電位、ROS、グルタチオン、シナプス活性、長期神経活動を指標に調べたところ、Aβ₁₋₄₂ のみの投与に比べて、チモキノ同時投与で有意に神経細胞毒性を軽減する効果が認められた。次に、チモキノによる軽減効果のメカニズムを検討するために、Thioflavin T アッセイを用いて Aβ の凝集体形成を評価した。その結果、チモキノ同時投与により、有意に Aβ の凝集阻害が認められた。これらの結果により、チモキノンは、Aβ が及ぼす神経細胞毒性を抑制する効果を有すること、およびチモキノンの抑制作用メカニズムは Aβ の凝集を阻害することであることが示唆された。

続いて、シヌクレインが及ぼす神経細胞毒性に対するチモキノンの抑制効果について調べた。神経細胞毒性を示すことが知られているαシヌクレインおよび変異型βシヌクレイン (P123H) に対するチモキノンの抑制効果を調べた。ヒト iPS 細胞由来ニューロンおよびラット初代培養細胞を用いて、αシヌクレインおよび変異型βシヌクレイン (P123H) のみを投与した場合とチモキノンを同時投与した場合で、シナプス関連タンパク質 (synaptophysin) の発現、シナプス活動、

長期神経ネットワーク活動を指標に比較した。その結果、どの指標においてもチモキノン同時投与において、有意に神経細胞毒性を軽減する効果が認められた。これらの結果から、凝集性タンパク質であるシヌクレインの細胞毒性においても、チモキノンは抑制作用を示すことが明らかとなった。

最後に、チモキノンがA β の凝集を阻害する分子メカニズムおよびチモキノンとシヌクレインの相互作用についての考察が述べられた。

認知症の原因であるA β およびシヌクレインが及ぼす神経細胞毒性を抑制する候補分子としてチモキノンに着目して抑制効果を示した本研究は独自性が高い。また、ヒト由来ニューロンを用いた結果であることから、今後のAD治療薬の候補分子として期待できるものであった。生体での作用および詳細な分子メカニズムの研究が更なる発展をもたらすものと考えられる。

上記の研究に対する博士学位論文審査公開発表での発表および質疑応答は妥当なものであり、筆記試験の結果も合格と判定するに十分な点数であった。以上のことより、審査委員会は、本論文の著者に対して、博士（工学）の学位を授与するに十分な学識と能力を有していることを認めることとした。

審査委員 主査

東京工科大学 教授 軽部 征夫 印