

# 同志社大学

## 2015年度 個人研究費研究経過・成果報告書

2016年 3月9日提出

所 属	職 名	氏 名
生命医科学部	教授	野口 範子
研 究 題 目	脳独自のコレステロール制御とプログラムされた細胞死のメカニズム	
研 究 成 果 の 概 要	<p>コレステロールは血液脳関門を通過できないため、脳のコレステロールは脳内のグリア細胞の生合成で維持されている。脳内で過剰になったコレステロールは、神経細胞に特異的に発現している酵素 (CYP46A1) の作用により、血液脳関門を通過できる 24S-hydroxycholesterol (24S-OHC) に変換されて血液循環へ排出される。従って、24S-OHC は脳のコレステロール代謝に重要な役割を担っている。一方、アルツハイマー病患者の血液や脳脊髄液には、健常人より高い濃度の 24S-OHC が検出され、24S-OHC と神経変性疾患発症との関係が注目されている。これまでに研究室では、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞およびラット胎児脳由来初代神経細胞などを 24S-OHC で処理すると、receptor interacting protein kinase 1 (RIPK1) に依存するネクロトーシスが誘導されることを明らかにした。さらに解析をすすめた結果、この細胞死は、TNF<math>\alpha</math> で誘導されるネクロトーシスとは異なり、24S-OHC による神経細胞死に特有のネクロトーシス様の細胞死であることが判明した。細胞内に入った 24S-OHC は、小胞体に存在する酵素 Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase 1 (ACAT1) の作用によりエステル体に変換され、脂肪滴様構造を形成することがわかった。ACAT1 を阻害すると、エステル体と脂肪滴様構造は消失し、細胞死はほぼ完全に抑制された。ACAT1 阻害剤以外に 24S-OHC が誘導する神経細胞死を抑制する化合物の探索をおこなったところ、calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) の活性を阻害する市販の低分子化合物 KN と同学科分子生命化学研究室で開発された CaMKII 特異的阻害ペプチドが有意に細胞死抑制を示すことが明らかとなった。また、RIPK1 のノックダウン実験により、24S-OHC が誘導する細胞死シグナルにおいて、CaMKII は RIPK1 の下流に位置することが明らかとなった。</p>	