

学位論文審査要旨 公開審査日 2014年2月26日(水)

報告番号： 甲 第 1634 号	氏名： 竹下 裕二	
論文審査 担当者	主査 教授 黒田 雅彦 印	副査 教授 菅野 義彦 印
		副査 教授 飯森 眞喜雄 印
<p>審査論文の題目： SH3-binding protein 5 mediates the neuroprotective effect of the secreted bioactive peptide Humanin by inhibiting c-Jun NH₂-terminal kinase (SH3 ドメイン結合蛋白 5 は c-Jun NH₂ 末端キナーゼを抑制することにより、生体内でのヒューマニン分泌による神経保護作用を介在する)</p> <p>著 者： Yuji Takeshita, Yuichi Hashimoto, Mikiro Nawa, Hiroyuki Uchino, Masaaki Matsuoka</p> <p>掲載誌： The Journal of Biological Chemistry 288:24691-24704(2013)</p>		
<p>論文要旨：</p> <p>ヒューマニンは様々な障害による細胞毒性を抑制する生体内分泌されるペプチドである。アルツハイマー病(AD)に対するヒューマニンの神経保護作用は、CNTFR、WSX-1, gp130 の三量体によって形成されるヒューマニン受容体に結合し、JAK2/STAT3 経路を活性化することで作用を発現する。しかしヒューマニンのシグナル伝達経路は解明されているが、ヒューマニンの特異的受容体および JAK2/STAT3 を介する誘導遺伝子は分かっていない。このような背景の中、本研究では、c-Jun NH₂-terminal kinase(JNK)の相互作用物質として知られている SH3 ドメイン結合蛋白 5(SH3BP5)がヒューマニンの下流に存在する効果発現分子である事を明らかにした。具体的には、ヒューマニン処理と同時に神経細胞に SH3BP5 を過剰発現させ、家族性 AD の原因遺伝子(V642I-APP)を導入した。その結果、SH3BP5 の過剰発現は、V642I-APP による神経細胞死を抑制した。さらに、siRNA を用いて内因性の SH3BP5 の発現をノックダウンすると、ヒューマニンの神経保護作用は減弱された。また、プルダウンアッセイによって、SH3BP5 は JNK に結合する事を明らかにした。さらに、SH3BP5 の KIM1、KIM2 ドメインを欠失させた変異体を作製する事により、SH3BP5 による JNK 抑制活性の阻害に、KIM1、KIM2 ドメインが不可欠であることを示した。</p> <p>審査過程：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本研究の背景、意義、先行研究に関する説明がなされた。 2. ヒューマニンの各種組織における生理作用の多様性が、下流の情報伝達の多様性と相関するか質問がなされ、適切な回答が得られた。 3. AD の治療戦略における、今回の検討の臨床的な意義、今後の臨床応用に関して質問がなされ、適切な回答が得られた。 4. 今回の実験における遺伝子導入法、siRNA の導入法に関して質問がなされ、明瞭な説明がなされた。 5. ヒューマニンをを用いた AD の臨床応用に関して質問がなされ、的確な見解が述べられた。 <p>価値判定：</p> <p>本研究は、SH3BP5 がヒューマニンの下流に存在する効果発現分子である事を明らかにした。また、ヒューマニンの神経保護作用に、SH3BP5 が関与し、JNK 抑制活性の阻害に本分子の KIM1, KIM2 ドメインが不可欠であることが示された。これらの結果は、今後 AD の治療戦略にとって重要な知見であり、学位論文としての価値を認める。</p>		