

審査論文要旨（日本文）

論文提出者氏名： 竹下 裕二

審査論文

題名： 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)

著者： Yuji Takeshita, Yuichi Hashimoto, Mikiro Nawa, Hiroyuki Uchino, Masaaki Matsuoka

掲載誌： The Journal of Biological Chemistry 288:24691-24704(2013)

(審査論文要旨：日本語論文の場合 1,000 字以内・英語論文の場合 500 words)

【背景】 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。

【結果】 ヒューマニンは、神経細胞における 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)の mRNA 及び蛋白発現を増加させた。ヒューマニン処理と同様に、SH3BP5 の過剰発現は家族性 AD の原因遺伝子(V642I-APP)による神経細胞死を抑制し、逆に、siRNA によって内因性の 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、SH3BP5 は JNK に結合し、JNK 活性を抑制した。最後に、SH3BP5 の KIM1,KIM2 ドメインは SH3BP5 による JNK 抑制活性の阻害に不可欠であった。

【結論】 SH3BP5 はヒューマニンの下流に存在する効果発現分子である。SH3BP5 は KIM1,KIM2 を介して、JNK の活性を直接抑制する JNK 阻害物質である。