

・池田 穰衛（東海大学総合医学研究所）

Neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) の分子病態と神経細胞死

Neuronal apoptosis inhibitor protein (NAIP) は脊髄性筋萎縮症（SMA：脊髄前角細胞の変性による運動神経変性疾患）の原因遺伝子として単離・同定された。NAIPは inhibitor of apoptosis proteins (IAP)ファミリー一定の端緒を拓き、その主たる機能であるアポトーシスによる細胞死の抑制ならびに細胞複製や分化調節にも関与している。NAIP は menadione および DMNQ によって誘導される細胞死を特異的に抑制する。抑制活性に必要な機能は NAIP タンパクのN-末端領域（BIR-1,-2,-3を含む領域）に限定されており、BIR2 領域とその前後領域に存在する総計4個の α -helices が必須である事が判明した。細胞死抑制活性発現にはこのN-末端領域断片が全長 NAIP 分子から切り出されることが必須である。この切断の過程は menadione（または酸化的ストレス）で特異的に誘導される protease（既知の caspases と異なる）によって触媒される事が明らかになった。これらの知見をもとに神経細胞死制御機構におけるNAIPの機能について報告する。

Joh-e Ikeda (the Institute of Medical Sciences, Tokai Univ.)

Neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) and neuronal cell death

The neuronal apoptosis inhibitor protein (NAIP) was first isolated as a candidate gene for spinal muscular atrophy (SMA), a neurodegenerative disease characterized by the death of the anterior horn cells in the spinal cord. NAIP has also been known a member of inhibitor of apoptosis proteins (IAP), and it inhibits apoptotic cell death in vivo and in vitro. We studied the ability of NAIP to suppress the effects of various toxins and defined which regions of the protein are essential for this activity. We found that an N-terminal fragment containing the 3 baculoviral IAP repeat (BIR) domains inhibited cell death due to application of menadione and dimethoxy naphthoquinon (DMNQ), but not to other compounds. Finer mapping showed that expression of BIR2 alone or in combination with BIR1 rescued cells, and this was further dependent on having all four NMR-determined BIR2 α -helices. The N-terminal fragment is generated through proteolysis from the full length of NAIP which is an authentically inactive peptide to anti-apoptosis, by a menadione (or oxidative stress)-induced protease. It is likely that NAIP blocks menadione (or oxidative stress)-induced cell death via the BIR2 domain using a caspase-independent mechanism. We shall also discuss a molecular mechanism of NAIP based anti-apoptosis and neuronal cell death.