

4月28日 (11:10~11:50)

遅発性神経細胞死の分子機構

桐野 高明 (東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻脳神経外科学分野教授)

我々は遅発性神経細胞死の分子機構を解明するにあたり、3つの分子に着目した。第1に、脳内特に海馬 CA1 細胞で高発現している calcineurin である。本研究では calcineurin が培養系の神経細胞の脆弱性を増強すること、細胞死にいたるまでに calcineurin の下流で p53 を介していることを明らかにした。

第2に、ubiquitin-proteasome である。我々は以前得た、一過性前脳虚血後の海馬 CA1 組織で ubiquitin-proteasome 系の機能低下を示唆する知見に基いて、本研究では、培養神経細胞で proteasome 機能を低下させると細胞死が誘導されること、一過性前脳虚血後の海馬 CA1 組織で確かに proteasome 活性が不可逆的に低下し、その分子機序として、proteasome の subunit である 20s と PA700 から 26s への再会合が障害されていることを示した。

第3に、caspase-3 である。今回の研究では、マウス全脳虚血モデルを作成し、caspase-3 KO マウスに対して一過性の全脳虚血を誘導したところ、caspase-3 KO マウスでは海馬 CA1 細胞の細胞死が有意に減少することを明らかにした。