

小竹美絵氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

Acidic pH increases cGMP accumulation through the OGR1/phospholipase C/Ca²⁺/neuronal NOS pathway in N1E-115 neuronal cells

(N1E-115神経細胞において、酸性pHはOGR1/ホスホリパーゼC/カルシウム/nNOS経路を経てcGMPを産生する)
Cellular Signalling 26: 2326-2332 (2014)

Mie Kotake, Koichi Sato, Chihiro Mogi, Masayuki Tobo, Haruka Aoki, Tamotsu Ishizuka, Noriaki Sunaga, Hisao Imai, Kyoichi Kaira, Takeshi Hisada, Masanobu Yamada, and Fumikazu Okajima

論文の要旨及び判定理由

細胞外酸性pHは、アルツハイマー病、パーキンソン病といった神経変性疾患や虚血で起こることが知られている。Ovarian cancer G protein-coupled receptor 1 (OGR1) ファミリーは細胞外プロトン (pH 7.6 ~6.0) を感知し、種々の細胞内情報伝達系を活性化するプロトン感知性のG蛋白共役型受容体 (GPCR) である。nNOSを介した中等度のNO産生は、神経細胞生存、神経伸長、神経グルコースの恒常性、記憶などを引き起こすことが報告されている。著者等は、神経細胞株 (N1E-115細胞) において細胞外pHの弱酸性化がcGMP産生を促進することを見出し、その細胞内シグナル伝達系とプロトン感知性GPCRの役割について解析した。

(1) N1E-115細胞において細胞外pHを低下するとcGMP産生が増加した。N1E-115細胞ではnNOSが主要なNOSのサブタイプであり、酸性pHによるcGMP産生作用はnNOS特異的阻害薬によって阻害された。(2) 細胞外酸性pHはnNOSの活性化に重要な調節メカニズムであることが知られているホスホリパーゼC/カルシウム動員ならびにAktによるnNOS-S1412のリン酸化を亢進した。(3) N1E-115細胞のみならず他の神経細胞においても発現が観察されたOGR1の関与を調べるため、OGR1-siRNAによる受容体のノックダウン法、また、G_{q/11}タンパク質の関与を知るためにYM254890 (G_{q/11}特異的阻害薬) を用いたところ、これらの薬剤は細胞外酸性pHによるcGMP産生、カルシウム濃度上昇、ホスホリパーゼC活性化のいずれも抑制したが、Akt/nNOSのリン酸化には影響しなかった。(4) 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB, イノシトール1,4,5-三リン酸チャネル阻害薬) は酸性pHによるcGMP産生とカルシウム濃度上昇を抑制した。一方、Aktの上流の調節因子であるホスファチジルイノシトール 3-キナーゼの阻害薬であるワルトマニンは酸性pHによるAkt/nNOSリン酸化を阻害したが、酸性pHによるcGMP産生を阻害しなかった。

以上よりN1E-115神経細胞において、細胞外酸性pHはOGR1/ホスホリパーゼC/カルシウム/nNOSを経てcGMPを産生すること、しかし、AktによるnNOSのリン酸化は、細胞外酸性pHによるcGMP産生にはほとんど寄与していないことが推定された。

本研究は、弱酸性によって促進されるcGMP産生のシグナル伝達系とプロトン感知性GPCRの役割を示し、今後、神経疾患の病態解明や治療応用に貢献するものと認められ、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

(平成26年9月26日)

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 小児科学分野担任	荒川 浩一	印
副査	群馬大学教授（生体調節研究所） 細胞調節分野担任	小島 至	印
副査	群馬大学教授（生体調節研究所） 細胞構造分野担任	佐藤 健	印

参考論文

Lipoprotein-associated lysolipids are differentially involved in high-density lipoprotein- and its oxidized form-induced neurite remodeling in PC12 cells.

(PC12細胞において、リポ蛋白によるリゾ脂質は、高濃度リポ蛋白とその酸化型による神経再形成に各々関与する。)

Neurochemistry International 68:38-47 (2014)

Sato K, Tobo M, Mogi C, Murata N, Kotake M, Kuwabara A, Im DS, and Okajima F