

氏 名	楊 宏寛
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第740号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成27年 9月 9日
学位論文題目	Upregulation of mitochondrial ferritin by proinflammatory cytokines: Implications for a role in Alzheimer's disease. (炎症性サイトカインによるミトコンドリアフェリチンの発現誘導: アルツハイマー病における役割)
審査委員	主査 教授 縣 保年 副査 教授 村上 節 副査 教授 岡村 富夫

論文内容要旨

*整理番号	749	氏名 (ふりがな)	楊 宏寛 やん ほんくあん
学位論文題目	Up-regulation of mitochondrial ferritin by proinflammatory cytokines: Implications for a role in Alzheimer's disease (炎症性サイトカインによるミトコンドリアフェリチンの発現誘導:アルツハイマー病における役割)		
<p>Background: Studies have shown an increased expression of mitochondrial ferritin (FtMt) and an antioxidant role for the protein in the brains of Alzheimer's disease (AD) patients. However, little information is available concerning the role of FtMt in other AD pathologies, including inflammation and amyloidogenesis.</p> <p>Purpose: Therefore, we investigated the regulation and function of FtMt in inflammation and amyloidogenesis.</p> <p>Method: Human neuroblastoma cells (IMR-32, ATCC, CRL-2468) and human embryonic kidney 293 (HEK293, ATCC, CRL-1573) were used in this study. These cells were treated with proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), tumor growth factor-β (TGF-β) and interferon-γ (IFN-γ) with or without Bay 11-7082, an inhibitor of the transcription factor nuclear factor-κB (NF-κB). The FtMt expression levels of mRNA and protein were detected by real-time PCR and western blot using home-made antibody that is specific to human FtMt. NF-κB activity was measured by luciferase assay. Cell viability was examined by MTT assay and apoptosis was analyzed by annexin-V staining assay.</p> <p>Results and Discussion: FtMt protein expression was increased by proinflammatory cytokines, including TNF-α, IL-1β and IL-6, whereas FtMt mRNA levels were increased by TNF-α, but not by IL-1β or IL-6 in IMR-32 cells. The NF-κB inhibitor, Bay 11-7082, suppressed this TNF-α-induced FtMt expression. FtMt overexpression increased NF-κB activity and translocation of p65 into the nucleus in HEK293 cells. Conversely, knockdown of FtMt attenuated TNF-α-induced NF-κB activity.</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	749	氏名	楊 宏寛
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>アルツハイマー病 (AD) ではミトコンドリアフェリチン (FtMt) の発現が上昇することが知られているが、その発現誘導機構と AD の病態形成における FtMt の役割については不明な点が多い。本論文では、炎症性サイトカインによる FtMt の発現誘導機構と、AD の病態形成における FtMt の役割を明らかにすることを目的として検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) FtMt は TNF-1α、IL-1β、IL-6 等の炎症性サイトカインによって発現が誘導され、特に TNF-1α による発現誘導は転写レベルでおこり、転写因子 NF-κB の活性化に依存していた。 2) FtMt の過剰発現は NF-κB を活性化し、逆に FtMt のノックダウンは TNF-1α による NF-κB の活性化を減弱させた。また FtMt の過剰発現は、TNF-1α による神経細胞のアポトーシスを抑制した。 3) FtMt の過剰発現によって amyloid-β precursor protein (APP) の量が低下するとともに、NF-κB 依存的に β/γ-secretase を低下させることでも amyloid-β (Aβ) の産生を抑制した。 <p>本論文は、炎症性サイトカインを介した FtMt の発現誘導と、AD の病態形成における FtMt の役割について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 597 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 27 年 8 月 31 日)</p>			