

審査の結果の要旨

氏名 橋本 亮

本研究はドパミンの合成・代謝・輸送能を有しているラット褐色腫由来細胞 PC12 における ginseng の major active component である ginsenoside Rb1 による estrogen receptor(ER)を介した抗アポトーシス機構の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. MPP⁺ 添加 PC12 細胞において、Rb1 は細胞生存率を改善し、DNA 断片化を抑制した。この作用は ER alpha, beta siRNA により相殺された。以上は PC12 細胞において Rb1 は ER を介し抗アポトーシス作用を発現することが示唆された。
2. Rb1 添加により caspase-3 蛋白発現量は減少し Bcl-xL 蛋白発現量は増加した。
3. MPP⁺ 添加 PC12 において、Rb1 は p-p38, pSAPK/JNK 発現量を減少、p-Akt, p- ERK1/2 発現量を増加させ、この作用は ER alpha, beta siRNA により相殺された。以上は PC12 細胞における Rb1 の estrogen receptor を介した抗アポトーシス作用発現には Akt, ERK1/2, SAPK/JNK, p38 の関与が示唆された。
4. MPP⁺添加 PC12 において、Rb1 処理の有無を問わず wortmannin, PD 98059 により DNA 断片化は増加、SB 203580, SP 600125 により DNA 断片化は減少した。なお wortmannin+PD 98059 処理群では Rb1 添加、未添加群の DNA 断片化の有意差は消失した。このことは抗アポトーシス作用発現において PI3K/Akt、MEK/ERK1/2 は相補的に機能している可能性を示唆している。
5. ER alpha と beta に対する Rb1 の結合能は 17beta estradiol よりも低く、ER beta では dose-dependent な ligand binding がみられたが、ER alpha では ligand binding の証左は得られなかった。以上は ER alpha の抗アポトーシス作用発現には ligand 非依存性に ER を活性化している可能性も否定はできない。

以上、本論文は PC12 細胞において ginsenoside Rb1 は estrogen receptor を介し抗アポトーシス作用を示し、その作用発現には Akt, ERK1/2, SAPK/JNK, p38 の関与を示唆している。ginsenoside Rb1 の抗アポトーシス作用の評価と細胞内シグナル伝達経路、更には核内受容体との関連について詳細な検討を加えており、広範な ginseng の有用性解明の一助をなす貢献と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。