

博士学位論文審査結果要旨

西暦 2023年 1月 26日

研究科、専攻名 バイオ・情報メディア研究科 バイオニクス専攻

学位申請者氏名 中村 朱里

論文題目 神経細胞のコエンザイムQ量増加因子の探索とその役割の解析

審査結果の要旨

2023年（令和5年）1月26日に東京工科大学において、学位申請者中村朱里の学位審査公開発表会が開催され、以下の要旨に示す博士論文に関する発表と関連する質疑応答が行われた。

本学位論文は、神経細胞のコエンザイムQ(CoQ)量に着目したものである。本研究において、神経細胞が分化する際に細胞内CoQ量が増加することが見出された。また、CoQの減少が、神経突起の伸長度合いを妨げることが報告された。この結果より神経細胞中のCoQ量を増強させることの重要性が指摘され、CoQ値を増強する因子についての検討がなされた。結果、神経細胞培養サプリメントにも含まれている物質のトランスフェリン・インスリン・プロゲステロン(TIP)の投与が、細胞内CoQ量を増加させることも発見した。TIPの投与によりCoQ量低下細胞モデルでも細胞内CoQ量が増加した。本研究の結果より、神経細胞において細胞内CoQ量を増加させることへの重要性が新たに示され、また、CoQサプリメントに寄らない方法で細胞内CoQ量を増加させる方法の一つとして、TIPの投与がCoQ増強の新しい選択肢となることが報告された。

第1章では、本研究の背景とそれを踏まえた本研究の目的を記述している。CoQは生体内で合成される脂質であり、CoQ合成酵素の遺伝子変異が、神経疾患を引き起こすことが報告されている。CoQ量は疾患により少なくなることや、加齢とともに減少することも報告されている。神経系におけるCoQの役割が注目されているものの、正常な神経細胞におけるCoQの挙動には不明な点が多く残されている。CoQはミトコンドリアでATPを作るための必須な因子の一つである。神経細胞は、神経回路網を形成するために神経突起を伸長させる。神経突起の成長には、ミトコンドリアが突起の末端へ輸送され、そこでATPが産生される必要がある。つまり、CoQが十分量存在することが、神経細胞にとって重要であると考えられるが、神経細胞中のCoQ量についての解析は十分にはされていない。これを解析するためには、複数の細胞が共存する臓器ではなく、単一の細胞種を用いることが望ましい。細胞種を選定し、本研究ではPC12細胞を用いたと報告された。

第2章では、PC12細胞の交感神経様細胞への分化前後のCoQ値の変動とその生理学意義の解明について記述している。PC12細胞は神経成長因子(NGF)を投与することにより、交感神経様に分化する。この過程の前後の細胞内CoQ量を比較した。この結果、分化後にCoQ量が劇的に増加することを見出した。NGFの投与期間に比例し、CoQが増加していることも確認した。CoQ増加の分子機構を解明する目的で、CoQ合成酵素の遺伝子発現量を解析したが、今回測定した遺伝子群には差が見られなかった。CoQ量増加機構の解明については、さらなる解析が求められる。さらにCoQ量増加の生理的意義を検討する目的で、人為的にCoQ量を低下させた細胞モデルを作成した。このモデルにNGFを投与し分化させたところ、細胞の神経突起長が短くなっていることを見出し

た。分化過程における CoQ 量の増加は、神経細胞が分化する際の神経突起伸長に影響を与えていることが示唆されたと述べている。

第2章の結果より、神経細胞の分化過程において、CoQ 量が増加すること、またこの増加が神経突起の延伸にも重要であることが示唆された。つまり、加齢や病態で CoQ 量が低減した際には、CoQ を増やすことが重要である。CoQ はサプリメントとしても有名である。CoQ の補給が推奨されるが、血中から脳へは CoQ が届きにくいことが知られている。つまり、CoQ 投与以外の方法での神経細胞内 CoQ 量を増加する手法が求められる。

そこで、第3章では、神経細胞の CoQ 値を増強する因子についての検討がなされた。着目されたのは、TIP である。TIP は、これを含む無血清培地が、さまざまな神経系組織からの細胞の培養に有用であることが示されている。未分化の PC12 細胞への TIP 投与は細胞内 CoQ 量を増加させ、メバロン酸経路にて同様に産生される FC 量を抑制した。中でも FC 量はプロゲステロンの用量依存的に抑制されることを見出した。TIP により細胞内 CoQ が増加したものの、CoQ 合成酵素の遺伝子の発現量には変化が見られず、そのメカニズムの解明は今後の検討課題と考えられる。

第4章は結論として、本研究で得られた知見と今後の検討課題を簡潔にまとめて記述している。

上記の研究に対する学位審査公開発表及び応答も妥当なものであり、審査員会は、本論文の著者に対し、博士（工学）の学位を授与するための十分な学力と能力を有しているものと認める。

審査委員 主査

東京工科大学 教授 藤沢 章雄