

## 28S-am09

脳虚血における転写因子の活性化とポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ1の病因的役割

○田中 静吾<sup>1</sup>, 中瀬 朋夏<sup>1</sup>, 上田 國寛<sup>2</sup> (<sup>1</sup>大阪大谷大薬, <sup>2</sup>神戸常盤短大)

[目的] ポリ(ADP-リボシル)化は蛋白質の翻訳後修飾の一つであるが、この反応は主にポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ (PARP) 1によって触媒される。これまでにわれわれは、PARP-1の活性化と虚血性神経細胞死の関係を明らかにしてきたが、今回、酸化ストレスによって活性化する転写因子に着目し、PARP-1の病因的役割を解明することを目指した。

[方法] 解析にはラット脳初代培養を用い、一過性に低酸素/無グルコース(OGD)負荷を加え脳虚血モデルとした。転写因子の活性は、ゲルシフトアッセイによるDNA結合能の解析とレポーターアッセイによって調べた。

[結果] OGD負荷後、アストロサイトの増殖と神経細胞死を認めた。このアストロサイトにおいて、OGD後の再酸素化の過程で、ミトコンドリアにおける活性酸素種(ROS)の産生亢進、核蛋白質のポリ(ADP-リボシル)化がおり、さらに転写因子NF- $\kappa$ BとAP-1が活性化した。これらの転写因子の活性化はPARP-1阻害剤投与ならびにPARP-1 siRNAによるノックダウンによって抑制された。

[考察] 以上の結果から、脳虚血後の酸化ストレスはNF- $\kappa$ BとAP-1を活性化するが、この活性化にPARP-1が必須で、そのメカニズムに酵素活性、すなわちポリ(ADP-リボシル)化が関与することが明らかとなった。これらの転写因子は炎症性/細胞傷害性サイトカインの発現を誘導することから、PARP-1は転写因子の活性化を介して、脳虚血の病態形成に重要な役割を果たしていると考えられる。したがって、PARP-1阻害剤やsiRNAは、転写因子の活性制御により神経細胞の保護効果を示す可能性が期待される。