

## 28R-pm27

Myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) は SH-SY5Y 細胞の MPP<sup>+</sup> 誘発アポトーシスに対して保護作用を持つ

○田崎 嘉一<sup>1</sup>, 吉田 光一<sup>1</sup>, 小野 尚志<sup>1</sup>, 山本 譲<sup>1</sup>, 坂口 智己<sup>1</sup>, 飯田 慎也<sup>1</sup>, 大滝 康一<sup>1,2</sup>, 神山 直也<sup>1</sup>, 木村 周古<sup>1</sup>, 大久保 知子<sup>1</sup>, 野田 敏宏<sup>1</sup>, 大村 友博<sup>3</sup>, 粟屋 敏雄<sup>1</sup>, 松原 和夫<sup>3</sup>(<sup>1</sup>旭川医大病院薬, <sup>2</sup>北海道薬大, <sup>3</sup>京大病院薬)

【目的】 Myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) は, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) ファミリーに属し, ミトコンドリアからの Cytochrome c 放出を抑制することにより抗アポトーシス作用を発揮する. 本研究では, これまで知られていないパーキンソン病発症関連物質 MPP<sup>+</sup> による SH-SY5Y 細胞のアポトーシスについて Mcl-1 の関与を検討した. さらに, 私たちの見出した新規メカニズム(Akt シグナル活性保持作用)を有する神経保護薬 meloxicam を共存させた場合についても検討した.

【方法】 培養神経線維芽細胞の SH-SY5Y 細胞に, MPP<sup>+</sup> 5mM を添加し, Mcl-1 および他の Bcl-2 ファミリー分子の量の変化するかを Western blot 法にて定量した. また細胞死は, WST-8 および LDH で測定した. さらに Mcl-1 mRNA 量の変化については real time PCR で検討した. また, Mcl-1 の作用を確認するため, siRNA を用いて発現量を減少させ, MPP<sup>+</sup> 誘発細胞死に与える影響について検討した.

【結果】 MPP<sup>+</sup> 添加により, Mcl-1 量は細胞死が起り始める直前の 8 時間後に有意に減少し, この減少は meloxicam 添加によって有意に抑制された. 他のリン酸化 Bcl-2, Bcl-xL, BAX には変化がなかった. またこの時の Mcl-1 の mRNA は, MPP<sup>+</sup> や MPP<sup>+</sup>+meloxicam の添加により変化がなかったが, Mcl-1 の分解断片は, MPP<sup>+</sup> により増加し, MPP<sup>+</sup>+meloxicam では増加が見られなかった. さらに, Mcl-1 siRNA を作用させて Mcl-1 量を減少させた場合には, MPP<sup>+</sup> によるアポトーシスが増加した. また, MPP<sup>+</sup> に対する meloxicam の細胞死抑制作用は活性が低下した.

【考察】 MPP<sup>+</sup> によるアポトーシスは, Mcl-1 によって抑制されると考えられた. 新規パーキンソン病治療薬のターゲット分子として Mcl-1 の可能性が示唆された.