

氏 名	NOR FAEIZAH BINTI IBRAHIM
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	博士甲第767号
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項
学 位 授 与 年 月 日	平成29年 3月10日
学 位 論 文 題 目	Tocotrienol-Rich Fraction Modulates Amyloid Pathology and Improves Cognitive Function in A β PP/PS1 Mice (トコトリエノールリッチフラクションは A β PP/PS1 マウスのアミロイド病理と認知機能を改善する)
審 査 委 員	主査 教授 等 誠司 副査 教授 勝山 裕 副査 教授 漆谷 真

論文内容要旨

*整理番号	774	(ふりがな) 氏名	ノル ファイーザ ビンティ イブラヒム Nor Faeizah Binti Ibrahim
学位論文題目	Tocotrienol-Rich Fraction Modulates Amyloid Pathology and Improves Cognitive Function in A β PP/PS1 Mice (トコトリエノールリッチフラクションは A β PP/PS1 マウスのアミロイド病理と認知機能を改善する)		
<p>Background: Alzheimer's disease (AD) is one of the neurodegenerative diseases that impaired memory and cognitive function in a patient. AD is characterized with accumulation of extracellular amyloid β (Aβ) protein and neurofibrillary tangles in the brain. Abnormal aggregation of Aβ peptides resulted in the formation of insoluble Aβ fibrils and deposit outside neurons. Therapeutic approaches targeting the modulation of Aβ pathology has been studied in the treatment of the disease. Tocotrienol-rich fraction (TRF) contains high amount of vitamin E (tocotrienols) that has been studied to reduce Aβ-induced toxicity in cell culture. Therefore, the present study investigated the effects of TRF, a natural vitamin E analogs mixture, to modulate Aβ pathology <i>in vitro</i> and in AβPPswe/PS1dE9double transgenic mice (AβPP/PS1).</p> <p>Purpose: To investigate the effect of TRF on Aβ aggregation <i>in vitro</i> and in AβPP/PS1 mice, an animal model of AD.</p> <p>Method: We studied the effect of TRF on Aβ₄₂ profile by incubation of Aβ₄₂ peptide with TRF for 24 hours and sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) was performed. Then thioflavin T (ThT) assay was carried out to investigate the effect of TRF to inhibit Aβ₄₂ fibrillization. As Aβ oligomers were known to be the most toxic form in Aβ family, we examined the potential of TRF to inhibit Aβ oligomerization by a photo-induced cross-linking of unmodified protein (PICUP) assay. Cell toxicity of Aβ aggregates incubated with the presence of TRF was investigated with MTT assay. We further studied the effect of TRF <i>in vivo</i> by using AβPP/PS1 mice as animal model of AD. Five-month-old, male</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を用いて印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

A β PP/PS1 mice were divided into 3 groups. Two groups received water (control, 5 mL/kg body weight) or palm oil stripped of vitamin E (PO) as a vehicle (5 mL/kg body weight), while one group received TRF (60 mg/kg body weight). One group of male wild-type mice (WT) received water at 5 mL/kg body weight. All mice received daily supplementation from 5 to 15 months of age.

Result and discussion:

We demonstrated that incubation of A β ₄₂ peptides with TRF increased low molecular weight of A β ₄₂ aggregates as shown by SDS-PAGE. A dose-dependent effect of TRF was observed as the intensity of low molecular weight increased with TRF concentration. These results strongly suggest that TRF can disrupt the formation of high molecular weight of A β ₄₂ aggregates. Next, the effect of TRF on the formation of fibrillar A β ₄₂ was investigated with ThT assay. The fluorescence intensity of A β ₄₂ incubated alone increased progressively with incubation time in ThT assay. Interestingly, TRF dose-dependently inhibited the formation of A β fibril as shown by a reduction of fluorescence intensity. We also demonstrated TRF inhibited A β oligomers formation in a dose-dependent manner through PICUP assay. However, TRF incubated with A β ₄₂ peptides during aggregation did not promote SH-SY5Y cells viability compared to without TRF treatment. In animal experiments, A β PP/PS1 mice supplemented with TRF showed a significant increase in exploration of novel object as indicated by recognition index, compared to water-supplemented A β PP/PS1 mice. This result indicated a recovery of cognitive function comparable to wild type mice. In addition, A β immunoreactivity was also decreased in the brain of TRF-supplemented mice. Moreover, thioflavin-S-positive fibrillar type was significantly reduced in A β PP/PS1 mice supplemented with TRF. Nonetheless, TRF supplementation has no affected neither to reduce microglial activity nor A β level in the brain of A β PP/PS1 mice.

Conclusion:

In the present study, we demonstrated that TRF modulates A β pathology *in vitro* and *in vivo*. Furthermore, TRF showed a recovery of cognitive function when supplemented to A β PP/PS1. As previous randomized controlled trials have indicated that α -tocopherol, an analog in vitamin E family, failed to rescue neither cognitive decline in AD patients nor the conversion from mild cognitive impairment to AD, perhaps that TRF could be a promising therapeutic agent for preventing AD.

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	774	氏名	Nor Faeizah Binti Ibrahim
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>アルツハイマー病の主要な病変であるアミロイドβ (Aβ) タンパク質沈着に対して、蓄積の軽減に効果があると言われるパーム油に注目し、それに含まれるビタミンE類似物質・トコトリエノールの効果を調べた研究である。まず、細胞毒性が強いと考えられているAβオリゴマー形成に対する、試験管内でのトコトリエノールの抑制効果を検討した。さらに、アルツハイマー病モデルマウスを用い、トコトリエノールの慢性投与によってAβ蓄積や行動試験での変化が観察されるかどうかを検証した。</p> <p>その結果、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. トコトリエノールの添加によって、試験管内でのAβオリゴマー形成が抑制された。 2. アルツハイマー病モデルマウスに対するトコトリエノール慢性投与によって、新規物体認識試験の成績が改善した。 3. トコトリエノールを慢性投与したアルツハイマー病モデルマウスでは、海馬や大脳皮質におけるAβ沈着が減少していた。 <p>本論文は、パーム油の有効成分であるトコトリエノールのこれまで知られていなかった生理活性を明らかにし、Aβ沈着が軽減されるメカニズムを初めて明らかにした。アルツハイマー病の病態の一端を解明したものであり、新規治療法の開発に関わる新しい知見を与えるものである。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578字)</p> <p style="text-align: right;">(平成29年1月24日)</p>			