

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	小林 玲央奈
論文審査担当者	主 査	生理学	岡 野 栄 之	
	解剖学	仲 嶋 一 範	内科学	鈴 木 則 宏
	生理学	柚 崎 通 介		
学力確認担当者：			審査委員長：仲嶋 一範	
			試問日：平成28年 2月 9日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：α-Synuclein aggregation in the olfactory bulb of middle-aged common marmoset (正常コモンマーモセット嗅球における凝集性α-シヌクレインの解析)				
<p>本研究では、野生型マーモセットの年齢依存的なα-Synuclein発現変化について検証することを目的として解析を行ったところ、6歳の野生型マーモセット嗅球において、2歳では認めないα-Synucleinの凝集体を検出し、それらはシナプス局在性を失った異常なα-Synucleinであることが分かった。更に海馬においてもα-Synucleinが蓄積傾向にあることが分かった。</p> <p>審査では、ヒト正常脳におけるα-Synucleinの加齢変化について問われた。ヒト正常脳では、細胞体に局在するα-Synucleinは若年群では認めないのに対し、高齢群で検出された報告があると回答された。ヒトと比べマーモセットでは比較的若い段階で変化を認めたことから、異種間の違いについて問われた。マーモセットのα-Synuclein遺伝子配列はヒトと98%相同性をもつが、パーキンソン病 (PD) 患者で同定された変異型(A53T)と同じアミノ酸(53T)が元々ゲノム上にコードされている。タンパク質レベルでは繊維化形成能の高い配列であるため、α-Synucleinの蓄積に関わっている可能性があるとは回答された。レビー小体型認知症病理との関連性については、後頭葉・帯状回等では蓄積や局在変化は認めていないと回答された。細胞体で検出されているα-Synucleinは凝集と言えるのか、海馬での蓄積はCA2/3に限局していると言えるのか問われた。6歳で認めたα-Synucleinのシグナルは、核と同程度の非常に大きな構造物であり、更に2歳の嗅球でのα-SynucleinはSynaptophysinと共局在しているのに対し、大きなα-Synucleinシグナルは共局在しないことを踏まえて、凝集α-Synucleinと判断したと回答された。海馬CA2/3に限局した蓄積については、イヌ高齢個体でもCA1では認められないCA3での蓄積が報告されていると回答された。今回はα-Synucleinの検出に増感法を用いているため、吸収試験や培養細胞等で染色の信頼性を確かめておく必要があるとのご指摘を受けた。マーモセットゲノム上のα-Synuclein遺伝子がコードしている53Tのアミノ酸について、齧歯類でも同配列であるがマーモセットで明らかな差を認めた意義及びこの配列がもたらす機能的な異常について問われた。齧歯類との違いとして寿命の差による検出の限界が挙げられ、また、53T配列のα-Synucleinは健常人が持つ53A配列に比べシナプス膜タンパク質との結合性が下がり、神経伝達物質の制御に対する影響を示唆する報告があると回答された。</p> <p>以上、本研究は今後更に検討すべき課題が残されているものの、今後パーキンソン病モデルとしてのトランスジェニックマーモセット研究に、非常に有意義な研究であると評価された。</p>				