

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	伊 津 野 舞 佳
論文審査担当者 主 査 生理学 牧 野 浩 史 内科学 中 原 仁 解剖学 仲 嶋 一 範 薬理学 安 井 正 人 学力確認担当者： 審査委員長：中原 仁 試問日：2025年 2月 7日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：MAPT-A152T mutation drives neuronal hyperactivity through Fyn-NMDAR signaling in human iPSC-Derived neurons: Insights into Alzheimer's pathogenesis (アルツハイマー病病態への洞察：ヒトiPS細胞由来神経において、MAPT遺伝子のA152T変異がFyn-NMDARシグナリングを介して神経の過剰興奮を引き起こす)				
本研究では、アルツハイマー病（Alzheimer’s disease: AD）の遺伝学的なリスクであるタウMAPT遺伝子A152T変異（以下、タウA152T変異）が、ヒトiPS細胞由来神経において興奮性神経細胞の神経活動性を増加させること、また、タウ-Fyn-NMDA受容体経路がこのような神経活動の上昇に寄与している可能性を示した。				
審査では、まずタウA152T変異に着目した理由の詳細について問われた。A152T変異トランスジェニックマウスモデルで神経の活動性を上げることがすでに報告されていること、またタウMAPT遺伝子のほかの多くの変異が集中するMicrotubule binding domainから離れたProline rich region上にあり、チロシンキナーゼFynとの結合部位に近接していることからタウ-Fynの物理的な結合に構造変化が関係している可能性もあることを回答した。さらに、タウの凝集を特徴とする変異株に比べ、可溶性タウが関わるてんかんの症状が認知機能低下より前景に立ちやすいことを説明した。また、神経変性疾患患者におけるタウ変異の存在やタウ-Fyn相互作用の増強から神経活動性の上昇や神経変性に至るメカニズムについても問われた。今回用いたタウ変異であるA152TとP301Sは、ヒトにおいて家族性の神経変性疾患を引き起こす変異であることを説明した。また、タウ-Fynの相互作用がNMDA受容体を局在変化させることで神経興奮性の上昇に貢献すること、この相互作用はタウの凝集を促進すること、Aβの毒性発現に寄与することなどが知られており、一方向性の効果だけではなく、さまざまな経路を経由して神経の興奮性上昇や細胞死に関わっていることを説明した。また、今回の実験におけるsiRNAによるタウノックダウンや、iPS細胞由来神経のタウノックアウト株についても質問があった。ノックアウト株でもGFPをタウプロモーターの下流に導入しているためGFP単体で発現すること、しかしタウと融合していないことで半減期が相対的に短くなり発現量としては野生型およびA152T変異型に比して少なくなることを説明した。また、siRNAによるノックダウン効果の確認について、off target効果を否定するためにタウノックアウト株でも実験することや、核の染色・カウントを通じて細胞死の有無を確認することについて提案がなされた。全体を通して、NMDA受容体拮抗によるアルツハイマー型認知症治療剤であるメマンチンの効果との比較や、A152T変異とFynとの結合を低下させるようなタウ変異の比較など、Tau-Fyn-NMDAR経路の変化が直接A152T変異特異的な神経活動の上昇を説明するかどうかについて検証するための具体的な方法についても言及された。				
以上、特にA152T変異株に見られる神経興奮性の上昇とTau-Fyn-NMDAR経路の変化が直接関連するかを明らかにすることを含め今後の実験で検証すべき課題は残るものの、タウの変異が、神経興奮性を変化させ、またTau-Fynの相互作用を増強したことを見出した点で有意義な研究であると評価された。				