

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	神経変性疾患の早期診断に向けた赤血球 synucleinの解析
作成者（著者）	天谷, 亮介
公開者	東邦大学
発行日	2023.03.14
掲載情報	東邦大学大学院理学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 蓮沼至
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1075号
学位記番号	甲第168号
学位授与年月日	2023.03.14
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD28212227

論文審査の要旨及び審査結果の要旨

2018年入学	研究分野 生物学	氏名 天谷 亮介
審査委員	(主査) 蓮沼 至 (副査) 榊原 隆次 (副査) 村野 武義 (副査) 松本 紋子	
(論文題目) 神経変性疾患の早期診断に向けた赤血球 α -synuclein の解析		
(論文審査の要旨及び審査結果の要旨) パーキンソン病の運動症状は、ドパミン量が健常者の 10–20%に減少することで発現するといわれており、その時点で黒質のドパミン神経細胞数は 50%以下に減少していると報告されている。患者は 4 大症状である安静時振戦、無動、筋強剛、姿勢反射障害のいずれかが現れてから受診する 경우가多く、早期診断および治療介入のために非運動症状期のバイオマーカーの開発が期待されている。 α -Synuclein は 140 アミノ酸残基からなるタンパク質で、パーキンソン病とその類縁疾患を含むシヌクレイノパチーに特徴的な病理所見であるレビー小体には翻訳後修飾を受けた α -synuclein が含まれ、その 15–20%が C 末端切断型であると報告されている。 α -Synuclein は脳に次いで赤血球に高発現しており、赤血球 α -synuclein は細胞外小胞を介して放出され、脳内の α -synuclein の蓄積や神経炎症を引き起こすことで、疾患の病態に関与することが示唆されている。また、レビー小体は脳だけでなく交感神経節や副腎、消化管上皮などでも見つかることから、疾患による病変は中枢神経系にとどまらず全身におよぶと考えられている。パーキンソン病のバイオマーカー候補として脳脊髄液や血漿中の α -synuclein 量を ELISA 法で定量した報告があるが、使用する抗体によって C 末端切断型 α -synuclein を認識しないことや測定結果が大幅に異なること、溶血により測定値が 1,000 倍近く上昇することなど、問題点が指摘されており、臨床応用には至っていない。 天谷亮介氏は、赤血球 α -synuclein が等電点の異なる 4 種類の分子形態に分離されることを IEF/hrCN 二次元電気泳動により明らかにした。また、赤血球 α -synuclein の約 30%が Y133–Q134 間で切断されていることを質量分析 (LC-MS/MS) や定量 Western blotting により明らかにした。また、アセチル化、糖化、グリコシル化、ニトロ化、リン酸化、ユビキチン化または small ubiquitin-		

related modifier (SUMO) 化修飾された α -synuclein が赤血球中に存在することを質量分析 (LC-MS/MS) により明らかにした。これらのことから、赤血球 α -synuclein は、膜結合やオリゴマー形成に関与するリジン残基に翻訳後修飾を受けやすく、翻訳後修飾された α -synuclein や C 末端切断型 α -synuclein が赤血球から放出される細胞外小胞を介して全身に伝播する可能性が示唆された。

さらに、定量 Western blotting により健常者とアルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症患者の 4 種類の分子形態の α -synuclein をそれぞれ比較したところ、レビー小体型認知症患者では、重症度と相関なく、全ての分子形態の α -synuclein 量が健常者、パーキンソン病、アルツハイマー病患者と比較して顕著に減少していたことを見出した。レビー小体型認知症では、特に記憶障害発現前の臨床前期から、認知機能障害や運動機能障害を呈する疾患に結びつかない便秘や嗅覚障害、抑うつ症状など精神疾患と誤認する症状を呈することが報告されており、記憶障害や運動機能障害発現前には専門医の受診に結びつかない例も多い。そのため、レビー小体型認知症の診断は難しく、精神疾患やアルツハイマー病、パーキンソン病などの他の神経変性疾患と診断されることもあり、抑うつ症状から抗精神病薬が処方されると、レビー小体型認知症は重篤な過敏性を示すことが多く、かえって症状の悪化に繋がってしまうこともある。天谷亮介氏の研究成果は、パーキンソン病と類似の運動症状を呈し、かつアルツハイマー病と類似の認知症状を呈するレビー小体型認知症の早期鑑別に有用であることが示唆された。

2023 年 2 月 15 日の公聴会にて、約 40 分間の博士論文内容の発表と質疑応答を行った。その後、上記 4 名の審査委員は、博士学位論文の内容および関連事項に関して約 30 分間の口頭試問を行い、公聴会の質疑応答の補足説明や、各審査委員との質疑応答により、適切かつ十分なデータに基づく論理構築が行えているか、研究分野に関する学識を有しているかを確認した。その結果、審査委員全員は、天谷亮介氏が博士（理学）の学位を受けるのに十分な学識を有するものと認めた。