

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	中森 正博
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
Molecular markers for granulovacuolar degeneration are present in rimmed vacuoles (顆粒空胞変性の分子マーカーは縁取り空胞にも存在する)			
論文審査担当者			
主査	教授	酒井 規雄	印
審査委員	教授	山脇 成人	
審査委員	教授	今泉 和則	
〔論文審査の要旨〕			
<p>中高年に好発する難治性進行性筋疾患である封入体筋炎は、代表的な認知症疾患であるアルツハイマー病同様、人口の高齢化と比例して有病率が増加してきている。罹患筋細胞の封入体蛋白がアルツハイマー病海馬のそれと共通していることなどから、封入体筋炎とアルツハイマー病両疾患の類似性が注目されている。さらに、アルツハイマー病海馬においては神経原線維変化に随伴する「顆粒空胞変性」が、一方封入体筋炎では特徴的所見の一つとして「縁取り空胞」がそれぞれ観察され、空胞を伴う病理学的所見として顆粒空胞と縁取り空胞の起源が組織の差異をこえて相同の病理所見であることが示唆される。しかし、これら空胞の構成蛋白についての詳細は未だ明らかではない。そこで本研究では、縁取り空胞と顆粒空胞の相同性を両者の構成蛋白について免疫組織化学的手法を用いて検討した。</p> <p>NIA-AA基準を満たす高度アルツハイマー病の病理所見を呈した73歳男性剖検脳ホルマリン固定海馬、Needhamらの臨床・病理学的診断基準を満たした封入体筋炎8例、封入体筋炎と同じく縁取り空胞を病理学的特徴とする遺伝性疾患であるdistal myopathy with rimmed vacuole (遺伝子変異確定例)3例の凍結固定筋組織を検討対象とした。既報では、顆粒空胞にエンドソーム機能に関与する分子CHMP2B (Yamazaki et al. Neurosci Lett, 2010)、微小管関連蛋白タウのリン酸化酵素CDK5 (Nakamori et al. Neuroreport, 2012)、</p>			

脂質ラフト関連蛋白 flotillin-1, annexin2 等 (Nishikawa et al. Neuropathol Appl Neurobiol, 2013) が存在することを示しており、本研究では、CHMP2B、caspase3、CDK5、CK1 δ 、JNK、annexin2、flotillin-1、LRRK2、pTDP43 に対する一次抗体を用い、免疫染色を行った。縁取り空胞は連続切片における modified Gomori trichrome 対比染色にて確認した。また顆粒空胞、縁取り空胞双方に存在することがすでに報告されている pTDP43 と上記の蛋白に対する抗体で免疫蛍光二重染色を行い、共局在を確認した。なお、使用した一次抗体は過去の報告でその特異性がすでに示されているものを使用し、入手できる範囲内で同一の蛋白の異なる抗原部位を認識する 2 種類の抗体 (caspase3、CK1 δ 、JNK、annexin2、flotillin-1、pTDP43) を使用した。

結果は以下のごとくまとめられる。まず顆粒空胞変性は上記の抗体すべてで陽性を示すことを再確認した。封入体筋炎、distal myopathy with rimmed vacuole すべての症例において縁取り空胞が選択的に上記のすべての抗体で染色された。また蛍光二重染色でこれらの蛋白は pTDP43 と共局在していた。CHMP2B が顆粒空胞、縁取り空胞ともに存在することは両者が後期エンドソームに関連した構造物であると考えられる。タウ蛋白は CK1 δ 、JNK、caspase3 などの蛋白によって修飾を受けるがこれらが顆粒空胞、縁取り空胞ともに存在することから、両構造物が共にタウの修飾に関与する可能性が示唆された。またラフト関連蛋白が顆粒空胞、縁取り空胞共に存在することが示され、両構造物が脂質ラフト由来の自己貪食空胞であることが示唆された。

以上の結果から、本論文は顆粒空胞と縁取り空胞に存在する種々の蛋白の共通性を系統的に明らかにし、その形成機序と病理的意義について総合的に考察された初めての報告であり、両疾患の病態機序の解明と治療法の開発に大いなる影響を与えるものと考えられ高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。