

京都大学	博士（医学）	氏名	渡邊 究
論文題目	<b>The participation of insulin-like growth factor-binding protein 3 released by astrocytes in the pathology of Alzheimer's disease</b> <small>(アストロサイトから放出されたインスリン様成長因子結合タンパク質3型のアルツハイマー病理への関与)</small>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>アルツハイマー病 (AD) の病理的特徴として、神経細胞外にβアミロイド (Aβ) などが沈着してできた老人斑と、神経細胞内に過剰リン酸化されたタウなどが封入された神経原線維変化 (NFT) が挙げられる。現時点では、AD 病理は、脳の neuropil に Aβ が沈着することで始まるとする「アミロイド仮説」は広く支持されているが、神経細胞外で起こっているできごとがどのように細胞内の NFT の形成に結びつくのかは未だわかっていない。この未知の過程を紐解くうえで、アストロサイトの存在に注目した。アストロサイトは老人斑の周囲に集簇していることが観察されるなど、炎症性機序により AD 病理に強く関与すると考えられる。Aβ を介して神経細胞とアストロサイトの間で何らかの相互作用があるのではないかという作業仮説を立て実験を進めた。</p> <p>まず、アストロサイトは Aβ によっていくつかの炎症関連因子、細胞接着因子を放出することを確認した。その中からインスリン様成長因子結合タンパク質 3 型 (IGFBP-3) に着目した。文字通りインスリンとよく似た構造のインスリン様成長因子 (IGF) は、その結合タンパク質 (IGFBP) によって活性を制御されると言われている。AD 病理では、脳内のインスリン抵抗性および IGF 抵抗性の存在が示唆される。IGFBP-3 は、IGF 抵抗性の担い手として重要であると推察される。</p> <p>ヒト脳を用いた実験において、AD では IGFBP-3 が多く発現していること、特にアストロサイト内で発現の増加が認められることを確認した。</p> <p>細胞実験で、Aβ 刺激によるアストロサイトの IGFBP-3 放出が、カルシニューリン (CaN) を経由するシグナルによって行われていることを証明した。CaN はカルシウム依存性の脱リン酸化酵素で、カルシウムシグナルにより活性化する性質を持っている。</p> <p>そこで、ヒト脳を用いた実験で CaN の活性化を調べた。AD では CaN が有意に活性化していること、またアストロサイト内で発現が増加していることが確認された。</p> <p>最後に、このようにして分泌された IGFBP-3 が神経細胞に与える影響を調べるため、神経細胞のタウのリン酸化と細胞死に関する実験を行った。</p> <p>タウのリン酸化は、グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3β (GSK-3β) によっても制御されることが知られており、GSK-3β の抑制を受けると、タウのリン酸化が抑制される。今回の実験では、IGF は GSK-3β を抑制し、タウのリン酸化も抑制するが、IGFBP-3 はその IGF の作用を阻害するということが分かった。細胞死に関しても、IGFBP-3 は IGF の細胞生存作用を阻害した。このように、IGFBP-3 はタウのリン酸化を促し、細胞死に向かわせる性質を持っていることが分かった。</p> <p>これらの実験結果から以下のような構図が明らかとなった。神経細胞によって生成された Aβ が、アストロサイト内の CaN を活性化させ、結果として IGFBP-3 の放出を促す。その IGFBP-3 が今度は神経細胞内のタウのリン酸化を引き起こす、というものである。つまり、神経細胞内のタウのリン酸化にはアストロサイトの関与が重要であり、IGFBP-3 がその役割の一端を担っているという事が明らかになった。</p> <p>これまで、老人斑と NFT という二つの病理所見はどのように互いに関連しているのか十分解明が進んでいなかったが、今回の研究でアストロサイトを介して病態が促進されている可能性が示唆された。その役割の一端を担っている IGFBP-3 は、AD 病理の解明においても治療標的としても極めて重要な分子であると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

アルツハイマー病 (AD) の病理学的特徴として、神経細胞外の β アミロイド (Aβ) 沈着と、神経細胞内の過剰リン酸化タウが挙げられるが、これらの関連を直接説明する機序は未だわかっていない。申請者らはこの機序を解明するために、Aβ を介しての神経細胞とアストロサイトの相互作用に着目し、実験を行った。

まず、アストロサイトは Aβ によって放出する因子の一つであるインスリン様成長因子結合タンパク質 3 型 (IGFBP-3) に着目した。IGFBP-3 は AD 患者脳で多く発現していること、特にアストロサイト内で発現の増加が認められることを確認した。

次に、Aβ 刺激によるマウス初代培養アストロサイトの IGFBP-3 放出が、カルシウム依存性の脱リン酸化酵素であるカルシニューリン (CaN) を経由するシグナルによって行われていることを証明した。そして、AD 患者脳では CaN が有意に活性化していること、特にアストロサイト内で発現が増加していることを確認した。

さらに、IGFBP-3 が神経細胞に与える影響を調べた。IGF は GSK-3β を抑制し、タウのリン酸化も抑制し、細胞生存作用を有するが、IGFBP-3 はその IGF の作用を阻害することが分かった。

以上の研究は、アストロサイトから放出された IGFBP-3 が Aβ とタウ病理をつなぐ病態に関与する可能性を示唆し、AD 病理形成の機序解明に貢献し、新規治療開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 2 月 29 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降