

京都大学	博士（医 学）	氏名	生野 真嗣
論文題目	GBA haploinsufficiency accelerates alpha synuclein pathology with altered lipid metabolism in a prodromal model of Parkinson's disease （パーキンソン病の前駆期モデルにおいて、GBA のハプロ不全是脂質代謝変化を通してアルファシヌクレイン病理を加速させる）		
(論文内容の要旨)			
<p>パーキンソン病 (PD) はドパミン神経選択的な神経変性と病的なαシヌクレイン (αsyn) の蓄積、すなわちレヴィ小体をその病理学的特徴とする神経変性疾患であるが、詳細な病態機序は未だ明らかになっていない。その理由の一つとして、適切な高等動物モデルが存在しないことがあげられる。</p> <p>PD においてαsyn 遺伝子の多型が蛋白発現量の上昇を介して PD 発症のリスクになること、αsyn 遺伝子の重複が家族性 PD を発症することから、BAC (Bacterial Artificial Chromosome) を用いてヒトαsyn をその発現調節領域を含めて導入したトランスジェニックマウス (SNCA BAC tg マウス) が作製された。このマウスでは生理的なプロモーター下に中等度のヒトαsyn の発現が得られたが、ドパミン神経の脱落は認められなかった。</p> <p>近年、ゴーシェ病の原因遺伝子である GBA (glucocerebrosidase) のヘテロ変異が PD の最も強い遺伝的リスク因子の一つであることが報告された。しかし病的意義がないとされる GBA ヘテロ変異がなぜ PD 病理に寄与するかは分かっていない。</p> <p>本研究ではこれら二つの遺伝的要因に着目し、SNCA BAC tg マウスと GBA ヘテロノックアウトマウスを交配させ、新たな PD モデルの作成を通して GBA ヘテロ変異の PD 発症における役割を検討した。レヴィ小体においてαsyn はリン酸化された状態で存在し、リン酸化αsyn は PD 病理のマーカーとして感度・特異度ともに優れているが、交配マウスでは PD において脆弱性を示す部位 (嗅球、迷走神経背側核など) にリン酸化αsyn の蓄積を認め、さらに黒質緻密部のドパミン神経細胞の脱落も認められた。脱落は約2割強に留まり明らかな運動症状は見られなかったが、これらの病理学的変化から PD の運動症状発現前の前駆期モデルとして有用と考えられた。</p> <p>次に GBA ハプロ不全是 PD 病理を増悪させる機序について、脂質代謝に着目して検討した。SNCA BAC tg マウスは単独で野生型に比べて GBA 活性の低下を示し、交配マウスにおいてさらに活性が低下していた。また、交配マウスでは GBA の直接的な基質であるグルコシルセラミドは増加していないに関わらず、その代謝産物であるグルコシルスフィンゴシンの蓄積を認めた。ここで、GBA のホモ変異マウス (GBA 409V/409V) ではさらなる GBA 活性の低下とグルコシルスフィンゴシン優位の脂質の蓄積を認めていることから、グルコシルスフィンゴシンの蓄積は GBA 活性低下を鋭敏に反映するマーカーであると考えられ、αsyn を高発現する神経細胞内ではグルコシルスフィンゴシンの蓄積を呈するほどの強い GBA 活性低下が生じていることが推測された。近年、このグルコシルスフィンゴシンは in vitro の実験系でαsyn の凝集形成を促進することが報告されており、αsyn の軽微な発現上昇と GBA のハプロ不全是相互に影響して脂質異常を介した PD 病理の増悪に寄与している可能性が考えられた。</p> <p>本研究において作成した交配マウスは、PD 前駆期モデルとして PD の病態及び新規治療を研究するために有用であるとともに、GBA ハプロ不全是αsyn との相互作用で PD 病理を増悪させることを in vivo で示した点で新規性が高い。GBA 変異を持たない PD 患者脳においても GBA 活性が低下していることが報告されており、本研究で示された脂質代謝変化などの知見は PD 全体の病態解明・治療法開発の上で重要であるといえる。</p>			

（論文審査の結果の要旨）
<p>パーキンソン病（PD）はαシヌクレイン（α-syn）の蓄積を特徴とする神経変性疾患であるが、その病態は不明な点が多い。近年ゴーシェ病の原因遺伝子である <i>GBA</i>（<i>glucocerebrosidase</i>）のヘテロ変異が PD の強力なリスク因子であることが報告された。本研究ではα-syn のトランスジェニックマウス（<i>SNCA</i> BAC tg）と <i>GBA</i> ヘテロ欠損マウスの交配により、<i>GBA</i> ヘテロ変異が PD に寄与する機序を検討した。交配マウスではリン酸化 α-syn の蓄積増加と交配前になかったドパミン神経変性を認めた。<i>GBA</i> 酵素活性は <i>SNCA</i> BAC tg で野生型に比べて低下していたが、同様に交配マウスでは <i>GBA</i> ヘテロ変異マウスと比し更なる活性の低下を認めた。<i>GBA</i> の基質であるグルコシルセラミドの蓄積は認めなかったがその代謝産物であるグルコシルスフィンゴシン（GlcSph）の蓄積を認めた。GlcSph はα-syn の凝集を促進することが報告されており、α-syn 発現上昇と <i>GBA</i> ハプロ不全が相互に影響して脂質異常を介した PD 病理の増悪に寄与していると考えられた。このモデルにより、<i>GBA</i> ハプロ不全がα-syn との相互作用で PD 病理を増悪させること、さらにα-syn 及び <i>GBA</i> が治療ターゲットとなることが <i>in vivo</i> で示された。</p> <p>以上の研究はパーキンソン病の病態の解明に貢献し新規治療法開発に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和元年年 7 月 5 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。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降