

京都大学	博士（医学）	氏 名	山 口 裕 子
論文題目	Phosphorylated NF-κB subunit p65 aggregates in granulovacuolar degeneration and neurites in neurodegenerative diseases with tauopathy （タウオパチーを伴う神経変性疾患における顆粒空胞変性および神経突起におけるリン酸化NF-κB サブユニット p65 の凝集体）		
（論文内容の要旨）			
<p>顆粒空胞変性 Granulovacuolar degeneration (GVD) は、神経細胞の細胞質内に好酸性の小顆粒が形成され、その周囲が膨らみ空胞のように見える所見である。海馬の神経細胞に好発することが知られている。もともとアルツハイマー病 (AD) で報告されたが、その後、ほかの変性疾患でも報告され、加齢に伴い増加する。病理学的には、GVD は AD をはじめとしたタウオパチーの発症と関連していると考えられているが、正確なメカニズムは未だ不明である。一方で、GVD は炎症性シグナルに関連するタンパク質を含むことが知られている。また、近年、神経炎症シグナルの亢進と神経変性過程との関係が指摘されている。そこで、本研究では、AD 及び、非 AD 群のオプチニューリン変異を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS-OPTN) を含むさまざまな神経変性疾患の症例と正常なコントロールを含む 21 例の剖検例の海馬において、特に GVD との関係に注目して、NF-κB の活性型であるリン酸化 NF-κB サブユニット p65 (pp65) の局在を調べた。 全ての場合において、GVD は pp65 の免疫染色に陽性であった。形態的にも、pp65 陽性の細胞質内封入体は、GVD の特徴と一致した。pp65 陽性 GVD 陽性神経細胞の密度は、GVD マーカーとして知られているカゼインキナーゼ 1 デルタ (CK1δ) 陽性神経細胞の密度と統計的に相関していた。pp65 免疫反応性 GVD を有するニューロンの数の密度を海馬で定量したところ、非 AD 群よりも AD 群の方が有意に多かった。 また、pp65 はいくつかの AD および ALS-OPTN の神経突起にも検出された。二重免疫染色では、CK1δ および pp65 の共局在を示した。 pp65 陽性 GVD は、AT8 陽性神経原線維変化を有するニューロンにおいて見出された。さらに、pp65 は、AD のリン酸化タウ、リン酸化 α-シヌクレイン、ALS-OPTN の TAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43) で免疫染色された神経突起にも見られた。以上から、NF-κB 経路の活性化は、AD および ALS-OPTN を含む、GVD 形成および α-シヌクレイノパチーやタウオパチーを伴う認知症の病理に関連し得ると考える。さらに、pp65 が GVD マーカーとして有用であること、そして NF-κB 経路が AD だけでなく一般に加齢性神経変性疾患の治療標的になり得る事も示唆する。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>顆粒空胞変性 Granulovacuolar degeneration (GVD) は神経細胞に見られる病理組織学的変化で、アルツハイマー病 (AD) を始めとするタウオパチーとの関連が示唆されているがメカニズムは未だ不明である。近年、炎症シグナルの亢進と神経変性過程との関係が指摘されている。本研究では、AD 及びオプチニューリン変異を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS-OPTN) を含む非 AD 群 21 例の剖検例の海馬で、特に GVD との関係に注目し NF-κB 経路の活性化を示すリン酸化 p65 (pp65) の局在を調べた。pp65 は GVD で陽性で、既知の GVD マーカーのカゼインキナーゼ 1 デルタ (CK18) と分布が一致した。pp65 陽性 GVD は AD 群で多く見られた。pp65 は、AD のリン酸化タウ、リン酸化 α-シヌクレイン、ALS-OPTN の TDP-43 で免疫染色陽性の神経突起にも見られた。以上の結果は、NF-κB 経路の活性化が、GVD 形成および α-シヌクレイノパチーやタウオパチーを伴う認知症の病理に関連する可能性があること、pp65 が GVD マーカーとして有用であることや NF-κB 経路が加齢性神経変性疾患の治療標的になる可能性があることを示唆する。</p> <p>以上の研究は GVD の病理学的意義やメカニズムの解明に貢献し加齢性神経変性疾患の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 2 年 2 月 2 6 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			