

京都大学	博士 (医学)	氏名	田口智之
論文題目	α -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson's disease model (α シヌクレインのBACトランスジェニックマウスはレム睡眠行動異常症様の症状および嗅覚低下を呈し、パーキンソン病前駆期モデルとなる)		
(論文内容の要旨) パーキンソン病 (PD) はドパミン神経変性と病的な α シヌクレイン (α S) の蓄積、すなわちレヴィ小体を病理学的特徴とする神経変性疾患であるが、詳細な病態機序は明らかではない。現在の診断は運動症状を基準にしており、診断時点で既にドパミン神経は 50%以上減少していることが判明している。よって疾患修飾療法 (DMT) の開発のためには発症前駆期のバイオマーカーの確立と同時に、前駆期の病態を忠実に反映したモデル動物の作製が必要不可欠である。 α S 遺伝子 (SNCA) の重複で極めて孤発性 PD と類似した家族性 PD を生じることが知られており、また A53T 変異をはじめとした SNCA の点変異は α S の凝集能に変化をもたらす PD 発症に関与すると考えられている。さらに PD のゲノムワイド関連解析 (GWAS) でも SNCA に最も影響力のあるリスク一塩基多型 (SNP) が存在することが報告されている。この様に α S の質的・量的な変化は家族性のみならず孤発性 PD の病態形成にも重要な役割を果たしていると考えられる。 α S 遺伝子重複家系を模したモデルマウス作製のために、細菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome: BAC) を用いてヒト α S の遺伝子発現調整領域を含めた SNCA 遺伝子を導入し、その自然な発現パターンを再現したトランスジェニックマウス (wild-type SNCA BAC tg マウス) が作製されたが、このマウスではドパミン神経の脱落や PD 関連症状は認められなかった。 本研究では、PD をその前駆期から再現するモデルマウスを作製するため、SNCA BAC tg マウスを基盤として、 α S の凝集性を高めるための A53T 変異を、さらに孤発性 PD のリスクを高めるとされる 2つの一塩基多型と Rep1 領域の多型を導入した。この A53T SNCA BAC tg マウスは、自然な α S 発現パターンにより中等度の α S 発現増加を示した。行動解析においては、運動症状は認められなかったものの、生後 5 ヶ月以降のポリソムノグラフィーでレム睡眠行動障害 (REM sleep Behavior Disorder: RBD) の重要な特徴である REM without atonia を示し、9 ヶ月の時点で嗅覚低下を呈するなど、複数の PD 前駆症状を呈した。病理学的解析では PD 病理の好発部位である嗅球、大脳皮質、線条体、黒質などの領域に病的な α S である α S オリゴマーや不溶化・リン酸化 α S の蓄積を認め、RBD の責任病巣と考えられている脳幹のレム睡眠を調節する神経細胞群にも同様の所見を認めた。さらに黒質緻密部のドパミン神経細胞数は年齢依存的に減少し、生後 18 ヶ月で野生型と比較して 17.1% の減少を認めた。 本研究で作製した A53T SNCA BAC tg マウスは、年齢依存性のドパミン神経細胞死に加えて、RBD 様症状と嗅覚低下という複数の PD 前駆症状を示す、前駆期 PD のマウスモデルとなった。本マウスは PD 前駆期の病態メカニズム解明や DMT 開発に大きく貢献することが期待される。			

(論文審査の結果の要旨)

パーキンソン病 (PD) は α シヌクレイン (α S) の蓄積を特徴とした神経変性疾患である。しかし詳細な病態機序は明らかではなく、根本的な治療も存在しない。診断時点で 50%以上のドパミン細胞死が生じており、疾患修飾療法の開発には、病初期あるいは前駆期の病態を忠実に反映したモデル動物が不可欠である。主な PD 前駆期症状としては嗅覚障害及びレム睡眠行動異常症 (RBD) があり、RBD においては 80%以上の患者が将来 PD 関連疾患を発症するとの報告がある。

本研究では家族性 PD の原因遺伝子である α S 遺伝子 (SNCA) に注目し、 α S の凝集能に変化をもたらす A53T 点変異及び SNCA 上に存在するリスク多型を導入した A53T SNCA BAC transgenic マウスを作製した。本マウスは運動症状を認めなかったが、RBD 様の睡眠障害及び嗅覚低下を認めた。病理学的解析では内在性の α S 発現パターンを維持しつつ、PD 病理の好発部位に病的な不溶化・リン酸化 α S の蓄積を認めた。また黒質緻密部のドパミン神経細胞数は月齢依存的に減少し、生後 18 ヶ月で野生型と比較して 17.1%の減少を認めた。以上の結果よりこのモデルはドパミン神経変性に加えて、複数の PD 前駆症状を再現した前駆期 PD モデルと考えられる。

以上の研究はパーキンソン病の前駆期病態の解明に貢献し新規治療薬及びバイオマーカー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、令和 3 年 2 月 15 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