

京都大学	博士 (医科学)	氏 名	中 司 大 樹
論文題目	Histone Deacetylase 2 Knockdown Ameliorates Morphological Abnormalities of Dendritic Branches and Spines to Improve Synaptic Plasticity in an APP/PS1 Transgenic Mouse Model (APP/PS1 トランスジェニックマウスにおいて、ヒストン脱アセチル化酵素 2 のノックダウンは樹状突起とスパインの形態異常及びシナプス可塑性を改善する)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>現行のアルツハイマー病 (AD) 治療薬はすべて対症療法であることから、神経保護作用や神経新生作用などを持つ疾患修飾薬が求められている。先行研究より、histone deacetylase 2 (HDAC2) の発現抑制によって認知機能が改善することが知られており、野生型マウスにおいては HDAC2 発現抑制が神経細胞の形態変化を引き起こすことが明らかになっている。一方で、AD 病態のひとつであるアミロイド沈着は神経障害を引き起こすことが知られているが、アミロイド沈着条件下における HDAC2 選択的抑制による神経形態異常に対する改善作用は明らかになっていない。</p> <p>そこで、本研究ではアミロイド沈着を引き起こす APP/PS1 マウスを用い、アミロイド沈着条件下における HDAC2 選択的抑制による神経形態、神経可塑性および記憶に対する改善作用を検証した。</p> <p>まず初めに、APP/PS1 マウスの神経形態異常を確認するために、ゴルジ染色を用いてアミロイドβ (Aβ) の蓄積が認められる APP/PS1 マウスの海馬 CA1 領域の錐体細胞基底樹状突起の形態を観察した。その結果、先行研究同様に APP/PS1 マウスの CA1 樹状突起の分岐が減り、長さも短くなっていることを確認した。さらに、樹状突起を分岐順に分けて解析したところ、樹状突起の障害が特に末端で生じることが明らかとなった。APP/PS1 マウスの末端樹状突起においては、成熟型マッシュルーム型スパインの減少も認められた。</p> <p>次に、Aβ存在下における HDAC2 抑制による神経形態異常の改善作用を検証するために、APP/PS1 マウスの海馬 CA1 の HDAC2 を RNA interference を搭載したアデノ随伴ウイルス (AAV-RNAi) を用いて抑制し、神経形態を観察した。その結果、HDAC2 選択的抑制によって基底樹状突起の特に末端において分岐数および総長が増加することが明らかとなった。末端特異的に改善作用が認められた要因としては、樹状突起の不必要な伸長を制御する恒常性機能が働いたことにより、障害を受けやすい末端部分で改善作用が生じやすかったことを考察している。CA1 基底樹状突起は、記憶の想起に関与する CA3-CA1 回路のシグナルを増強する CA2 ニューロンや、記憶の符号化や想起に関与するシータ波の調整に関わる海馬 CA1 抑制性介在ニューロンからの投射を受けることが知られている。加えて、記憶学習や認知機能低下予防に伴って実際に CA1 基底樹状突起が増加することが知られていることから、本研究によって CA1 基底樹状突起が記憶学習のための海馬神経回路において重要な役割を担っているという仮説が後押しされた。成熟型マッシュルーム型スパインについても HDAC2 抑制による増加が認められた。HDAC2 抑制は、神経変性モデルでプレシナプスに関連する分子を増加させることから、複数の神経障害性状態においてシナプス異常を改善することが示唆された。さらに、HDAC2 抑制による神経可塑性および記憶の改善作用を評価するために、long term potentiation (LTP) の評価と恐怖条件づけ試験を実施した。その結果、先行研究同様に、HDAC2 抑制による LTP の改善および記憶の改善作用が確認された。</p> <p>LTP の改善作用は特に LTP 誘発 90 分後以降で顕著であり、LTP 後半の増強は遺伝子翻訳やタンパク発現が必要とされていることから、HDAC2 抑制による転写活性化が寄与していることが示唆された。一方で、海馬 CA1 の Aβ量は HDAC2 抑制により減少しなかったため、今回認められた神経形態改善作用は、神経障害性因子の減少によるものではなく、HDAC2 抑制による転写活性を介した神経伸長作用による可能性が高いと考えられた。</p> <p>本研究では、アミロイド沈着条件下においても、HDAC2 抑制により神経形態や神経可塑性の異常および記憶障害が改善することを明らかにした。本結果は、HDAC2 の選択的抑制が疾患修飾作用をもつ新たな AD 治療法となる可能性を示す重要な知見である。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>アルツハイマー病 (AD) はアミロイドβ (Aβ) 蓄積や神経形態障害などの病変を認める神経変性疾患である。現行の AD 治療法は対症療法に留まり、背景にある病理に介入できる疾患修飾薬が求められている。疾患修飾作用に繋がる介入点の一つとして神経形態改善作用が考えられており、申請者らは神経形態に介入可能なメカニズムとして histone deacetylase (HDAC) に着目した。先行研究において、HDAC type2 (HDAC2) の選択的抑制が神経形態を変化させることが知られているが、AD 病態にて神経障害を惹起する Aβ の蓄積環境において HDAC2 抑制が神経形態を改善するかは不明であった。</p> <p>申請者らは、Aβ蓄積環境における HDAC2 抑制による神経形態改善作用を明らかにするため、Aβの蓄積を病変として有する APP/PS1 マウスを用いて、海馬 CA1 の HDAC2 を選択的に抑制した際の神経形態を解析した。その結果、CA1 基底樹状突起の分岐数や総長、成熟型スパインの障害を改善することが明らかとなった。さらに、その改善作用は樹状突起末端に特徴的に生じることを見出した。加えて、海馬長期増強および恐怖条件づけ試験における認知機能障害も改善することを明らかにした。以上の結果から、HDAC2 阻害剤が Aβ蓄積環境において、長期増強や認知機能の障害に加えて神経形態障害も改善し、疾患修飾薬となりうる可能性が示された。</p> <p>以上の研究は、AD 病態下における HDAC2 抑制による神経形態障害改善作用の解明に貢献し、HDAC2 機能阻害を機序とする新規 AD 治療法の開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医科学) 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 4 年 7 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、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