

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	石本 智之
論文題目	A novel mouse model for investigating α-synuclein aggregates in oligodendrocytes: implications for the glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy（多系統萎縮症におけるグリア細胞質内封入体形成過程の解明に有用な新規トランスジェニックマウスの作製）		
（論文内容の要旨）			
多系統萎縮症（Multiple system atrophy: MSA）の病理学的特徴は、oligodendrocyte（OLG）における α-synuclein（αsyn）の凝集体であり、グリア細胞質内封入体（Glial Cytoplasmic Inclusions: GCIs）と呼ばれる。αsyn はニューロンに多く発現しているのに対し、OLG での αsyn の発現量は極めて少なく、OLG において、GCI がどのように形成されるのかは大きな謎の一つである。αsyn の人工凝集体をマウスの脳内に投与後、長期経過により、ニューロンのみならず OLG にも αsyn 凝集体が形成されることが報告されているが、OLG でどのように αsyn が凝集していくのかを評価するのは極めて困難であった。また近年、αsyn のシードは、形成された環境により異なる凝集体形成能をもつことが報告されており、細胞指向性をもつ αsyn シードが存在する可能性が示唆されている。このため、MSA における OLG 特異的な αsyn 凝集体形成の探索や、さらに 治療標的候補として OLG における αsyn 凝集を阻害する薬の開発には、OLG 特異的な αsyn 凝集が簡便に評価可能なマウスの作製が必要である。 OLG 内の αsyn 凝集体形成過程を早期から評価可能であり、MSA における GCI 形成過程の解明に寄与するマウスモデルを作製するために、OLG 特異的に αsyn-GFP 融合タンパクを発現する新規マウス（CNP-SNCAGFP Tg mouse）を作製し、線条体に αsyn の人工凝集体を投与後 1、4、12 ヶ月で、レビー小体病（Lewy body Disease: LBD）、MSA 患者死後脳からの抽出液を投与後 2、6 ヶ月で、それぞれ組織学的に評価した。また、MSA 患者死後剖検脳の様々な部位で αsyn 凝集体の細胞内分布を組織学的に評価した。 本研究では、OLG 内の αsyn 凝集体は αsyn 人工凝集体を投与後 1 ヶ月から GFP 強陽性となるドット状シグナルとして OLG の突起で観察され、経時的に細胞体へ求心性に増大した。これらの凝集体はプロテイナーゼ K 耐性であり、抗 αsyn 凝集体抗体陽性であった。MSA 患者死後脳の病理においても αsyn 凝集体の一部は OLG の突起にみとめられた。また、LBD に比し MSA 由来の脳抽出液を投与したマウスでは OLG 内 αsyn 凝集体数が多く、経時的に有意に増加した。以上より、MSA における αsyn 凝集体の一部は OLG の突起から求心性に形成され、また MSA における αsyn シードは OLG により取り込まれやすい傾向が示唆された。 本研究で作製した CNP-SNCAGFP Tg マウスは、OLG 内 αsyn 凝集過程を簡便かつ高感度に評価することができ、OLG に取り込まれやすいシードの検索など、MSA における GCI 形成過程の解明に有用であり、OLG における αsyn 凝集阻害薬の開発などへの応用が期待される。			

（論文審査の結果の要旨） 多系統萎縮症（MSA）の病理学的特徴は小脳・黒質線条体・自律神経系など多系統にわたる神経細胞死と oligodendrocyte（OLG）内の α シヌクレイン（αsyn）凝集体形成であるが、その形成過程は不明な点が多い。 本研究では、OLG 内 αsyn の凝集体を高感度に検出し、その凝集過程を明らかにする目的で、OLG 特異的に αsynGFP 融合タンパク質を発現する新規遺伝子改変マウス（CNP-SNCAGFP Tg mouse）を作製した。本マウスに αsyn 人工凝集体を投与すると、投与後 1 ヶ月から αsyn 凝集体が GFP dot として OLG の突起で観察され、細胞体に向けて求心性に増大したが、MSA 患者死後脳においても αsyn 凝集体の一部は OLG の突起部分に観察された。また、レビー小体病（LBD）由来に比し MSA 由来の脳抽出液を投与したマウスでは、OLG において αsyn 凝集体数が経時的に有意に増加した。以上より、MSA における αsyn 凝集体は、その一部は OLG の突起から求心性に形成され、さらに OLG に指向性を持つ可能性が示唆された。本マウスは、OLG 内 αsyn 凝集体を簡便かつ高感度に評価することができ、OLG に指向性のある αsyn 凝集体の検出などに有用であることが示された。
以上の研究は MSA におけるグリア細胞質内封入体形成過程の解明に貢献し、OLG における αsyn 凝集体形成阻害薬の開発等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 6 年 8 月 30 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