

氏 名	河 野 隆 一
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2827 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	BDNF is induced by wild-type α -synuclein but not by the two mutants, A30P or A53T, in glioma cell line. (野生型 α シヌクレインは不死化グリオーマ細胞系で BDNF 産生を誘導するが遺伝子変異を持った α シヌクレインはその誘導能を持たない)
論文調査委員	(主 査) 教 授 大 森 治 紀 教 授 橋 本 信 夫 教 授 福 山 秀 直

論 文 内 容 の 要 旨

パーキンソン病は神経変性疾患としてはアルツハイマー病について疾患人口の多い病気であるが、その病因は不明である。 α シヌクレインはパーキンソン病の病理学的特徴所見であるレビー小体、レビー神経突起の主要な構成成分であり、その遺伝子の点変異、A30P、A53T は稀な家族性パーキンソン病の原因となることが報告されている。一方、 α シヌクレイン陽性のグリア細胞内封入体はパーキンソン病の病変の中心である黒質の中でもドパミン性神経細胞が最も多く残存している黒質の背内側部に多く局在していることから、神経細胞保護的機能をもっている可能性がある。この仮説を検証するためにヒト α シヌクレインを安定発現するよう遺伝子導入したラット不死化グリオーマ細胞系を作製し、神経栄養因子の発現について半定量的 RT-PCR 法、ELISA 法を用いて検討した。

その結果、野生型 α シヌクレインを安定発現するグリオーマ細胞系では脳由来神経栄養因子 (BDNF) mRNA、蛋白量とも増加したが神経成長因子 (NGF) mRNA には変化を認めず、遺伝子未導入細胞系、コントロール遺伝子導入細胞系 (β ガラクトシダーゼ)、家族性パーキンソン病原因点変異を持った α シヌクレインを安定発現する細胞系では BDNF mRNA、蛋白量、NGF mRNA ともに変化を認めなかった。

次に野生型 α シヌクレインによる BDNF 誘導メカニズムについてこれまでの報告を元に検討してみた。その結果、野生型 α シヌクレインは、細胞内カルシウム依存性に BDNF の産生を誘導しており、その下流メカニズムに関してはこれまでの報告にあった経路を介していないことが判明した。

最後に不死化神経芽細胞腫細胞系でもグリオーマ細胞系と同様にヒト α シヌクレインを安定発現するような細胞系を作製し、BDNF mRNA、蛋白量の変化を検討したが、それぞれの細胞系で変化を認めなかった。

これらの実験結果より野生型 α シヌクレインにはグリア細胞内で細胞内 BDNF 産生を誘導する機能があり、家族性パーキンソン病原因変異を持った α シヌクレインではその機能が失われている可能性があると思われた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、パーキンソン病の病態について α シヌクレイン陽性のグリア細胞内封入体に着目し、ヒト α シヌクレインを不死化グリオーマ細胞系で過剰発現させることによる機能の変化を検討している。

その結果、野生型 α シヌクレインを安定発現するグリオーマ細胞系では脳由来神経栄養因子 (BDNF) の mRNA 量および蛋白量は増加したが、神経成長因子 (NGF) の mRNA 量に変化は認められなかった。一方、遺伝子未導入細胞系、コントロール遺伝子導入細胞系 (β ガラクトシダーゼ)、家族性パーキンソン病原因遺伝子変異を持つ α シヌクレインを安定発現する細胞系では BDNF の mRNA 量および蛋白量、NGF の mRNA 量にいずれも変化は認められなかった。

次に、野生型 α シヌクレインによる BDNF 誘導メカニズムについて検討し、細胞内カルシウム依存性に BDNF 産生が誘導されているが、その下流メカニズムに関してはこれまで報告されている機構以外の経路を介していることが示された。

これらの実験結果より、野生型 α シヌクレインはグリア細胞内で BDNF 産生を誘導する機能があり、家族性パーキンソン病原因遺伝子変異を持つ α シヌクレインはその機能を失っている可能性が示唆された。

以上の研究はパーキンソン病の病態解明に貢献し、今後の新規治療法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、平成17年1月24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。