

論文内容要旨

しめい 氏名	よしはら あきおう 吉原 章王
学位論文題名	Subgroup differences in "brain-type" transferrin and α -synuclein in Parkinson's disease and multiple system atrophy (パーキンソン病と多系統萎縮症では、髄液中の脳型トランスフェリンと α -シヌクレイン値が異なるサブグループが存在する)
<p>【目的】ヒト脳脊髄液 (CSF) 中には、脳内で生合成される髄液型トランスフェリン (Tf) および血清に由来する血清型 Tf の 2 種類のアイソフォームが存在する。特発性正常圧水頭症 (iNPH) とアルツハイマー病 (AD) は認知症と脳室拡大をきたすことから、ときに鑑別診断が重要となる。われわれは以前に iNPH で髄液型 Tf が減少することを見出し、髄液代謝異常を反映した結果と考えた。本研究では、AD に加えて各種の神経変性疾患における Tf の測定を行い、髄液型 Tf の変化の有無を検討した。</p> <p>【方法】対照群 15 例、AD 18 例、前頭側頭型認知症 (FTD) 5 例、進行性核上性麻痺 (PSP) 7 例、パーキンソン病 (PD) 73 例、多系統萎縮症 (MSA) 20 例の CSF 中の Tf を測定した。Tf の測定はウェスタンブロット法にて行い、ブロット間の誤差を補正するために Tf インデックス (血清型 Tf/髄液型 Tf) を採用した。また PD については CSF 中のα-シヌクレインおよび CSF の代謝マーカーであるプロスタグランジン D2 合成酵素 (PGD2S) を酵素免疫測定法にて測定した。タウ蛋白異常により発症する AD、FTD、PSP をタウオパチー群、α-シヌクレイン蛋白異常により発症する PD と MSA をα-シヌクレイノパチー群とした。</p> <p>【結果】タウオパチー群と対照群で Tf インデックスに差は認めなかった。一方、α-シヌクレイノパチー群の Tf インデックスは対照群と比べて有意に高値であった。さらにα-シヌクレイノパチー群では Tf インデックス高値群と低値群の 2 つのサブグループの存在が示唆された。また PD において、Tf インデックス高値群では Tf インデックス低値群に比べて CSF 中のα-シヌクレインは有意に高値であったが、PGD2S 値に差は認めなかった。</p> <p>【考察】Tf は鉄輸送蛋白質であることから、本研究で示されたα-シヌクレイノパチー群における髄液型 Tf の低下は、神経細胞への異常な鉄沈着による、慢性的な酸化ストレスの結果としての神経細胞死に関連する可能性があると考えられた。また本研究では、α-シヌクレイノパチー群において髄液型 Tf の変化を示す 2 つのサブグループの存在が示唆されたが、臨床的特徴の相違は明らかでなかった。さらに PD における Tf インデックス、CSF 中のα-シヌクレインと PGD2S の挙動から、このサブグループでは髄液型 Tf と CSF 中のα-シヌクレインの代謝が異なることが示された。</p> <p>【結論】α-シヌクレイノパチーには髄液型 Tf 値が異なる 2 つのサブグループが存在する。髄液型 Tf はα-シヌクレイノパチーの臨床病型やその他疾患との鑑別マーカーになる可能性がある。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

平成 28 年 8 月 10 日

学位論文審査結果

吉原章王氏

Subgroup differences in "brain-type" transferrin and α -synuclein in Parkinson's disease and multiple system atrophy

(パーキンソン病と多系統萎縮症では、髄液中の脳型トランスフェリンと α -シヌクレイン値が異なるサブグループが存在する)

本学位申請論文の審査会は平成 28 年 7 月 20 日に行われ、質疑に対する回答と修正稿が 8 月 10 日に提出された。

本論文ではパーキンソン病と多系統萎縮症においてバイアンテナ型の糖鎖を持つトランスフェリンが血清型に比べて低下するサブタイプが存在し、このタイプでは α シヌクレインの異常な低下は見られないことを、CSF 成分の解析で提唱した興味深い内容である。主に以下の点について質疑が出された。

- ・ 疾患の中のサブタイプなのか、同じ疾患でも病期というか病勢による違いなのか
- ・ 神経細胞への α シヌクレイン沈着の可能性について
- ・ 観察された Tf 構成成分の変化が吸収亢進によるとする論拠
- ・ Tf 総量の変化、及び鉄代謝との関連について
- ・ α シヌクレイン量の変化について

これらの点について、未発表データも含めた詳細な回答がなされ、再審査の結果、本論文は博士(医学)号授与に値すると判断された。

論文審査委員 和田郁夫

論文審査委員 佐久間潤

論文審査委員 渡辺浩志