

氏名	倉田 智子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3547 号
学位授与の日付	平成20年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Enhanced Accumulation of Phosphorylated $\alpha$ -Synuclein in Double Transgenic Mice Expressing Mutant $\beta$ -Amyloid Precursor Protein and Presenilin-1 (変異 $\beta$ -アミロイド前駆体蛋白と変異プレセニリン-1の両者を発現したトランスジェニックマウスではリン酸化 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が促進される)
--------	--

論文審査委員	教授 筒井 公子 教授 黒田 重利 准教授 大橋 俊孝
--------	-----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

アルツハイマー病やレヴィ小体型痴呆ではアルツハイマー病の病理学的マーカーである老人斑アミロイドに加えて、遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子である $\alpha$ -シヌクレインの蓄積も高率に認められる。また、認知症とパーキンソニズムを呈するプレセニリン-1 (PS-1) 遺伝子変異による家族性アルツハイマー病患者の剖検脳ではA $\beta$ アミロイドで構成される Cotton wool plaque と $\alpha$ -シヌクレインで構成される Lewy neurite が著明に認められたと報告されている。本研究においては変異 $\beta$ -アミロイド前駆体蛋白を発現し、脳にA $\beta$ アミロイド沈着を再現するアルツハイマー病モデルマウスとそのマウスにさらに変異PS-1を共発現させたダブルトランスジェニック (double-Tg) マウスの脳を用いて免疫染色し、A $\beta$ アミロイドと $\alpha$ -シヌクレインの蓄積状態について検討した。

変異 $\beta$ -APPのみを発現するAPP+/PS- シングルトランスジェニック (single-Tg) マウス脳とさらに変異PS-1も共発現するAPP+/PS+ double-Tg マウス脳では共に、老人斑周囲の変性神経突起に $\alpha$ -シヌクレインが蓄積し、またこの $\alpha$ -シヌクレインはリン酸化されていた。特にAPP+/PS+ double-Tg マウスではリン酸化された $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が一層促進されていた。変異PS-1の発現によりアルツハイマー病モデルマウスにおけるA $\beta$ アミロイド、 $\alpha$ -シヌクレイン、リン酸化 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が促進され、A $\beta$ アミロイドーシスと共にシヌクレイノパチーも誘導すると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、変異 $\beta$ -アミロイド前駆体タンパク質 (APP<sup>+</sup>) と変異プレセニリン-1 (PS<sup>+</sup>) を共発現するダブルトランスジェニックマウスを用いて、A $\beta$ アミロイドと $\alpha$ -シヌクレインの蓄積状態を検討したものである。APP<sup>+</sup>/PS<sup>+</sup>ダブルトランスジェニックマウスの脳では、APP<sup>+</sup>/PS<sup>-</sup>シングルトランスジェニックマウスと同様に、老人斑アミロイドと、老人斑周囲の変性神経突起への $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が見られたが、シングルトランスジェニックマウスと異なり、リン酸化 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が促進されていた。変異プレセニリン-1の発現によりアルツハイマー病モデルマウスにおけるA $\beta$ アミロイド、 $\alpha$ -シヌクレイン、リン酸化 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が促進され、A $\beta$ アミロイドーシスと共にシヌクレイノパチーも誘導される事が示唆され、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。