

氏名	山 辻 知 樹
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1561号
学位授与の日付	平成9年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学第一専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Expression of V642 APP mutant causes cellular apoptosis as Alzheimer trait-linked phenotype (V642 APP変異体の発現によりアルツハイマー病にリンクした形質として惹起されたアポトーシス)
論文審査委員	教授 小川 紀雄 教授 黒田 重利 教授 松井 秀樹

学位論文内容の要旨

APP (amyloid precursor protein) は、老人斑の主成分A β (β -amyloid) の前駆体であるが、生体内での機能は不明であった。近年、家族性アルツハイマー病 (familial Alzheimer's disease, FAD) の家系でAPPの点変異が発見された。この家系では、APP₆₉₅の膜貫通部の中で、A β の外にあるV642がI, F, Gのいずれかに変異していた。今回我々はこれらの変異体APP (FAD-APP) がCOS細胞にアポトーシスを惹起することを示した。これに比して正常型のAPPはアポトーシスを起こさなかった。三種類のFAD-APPは全てのV642変異体のなかで最も強くアポトーシスを誘導し、この系がFAD形質とリンクしていると考えられた。また、FAD-APPによるアポトーシスはAPPの細胞内ドメインから三量体G蛋白質Goを介して惹起されていることが明らかになった。これらの結果は、アルツハイマー病の病態生理解明への新しい手掛かりを示している。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査結果の要旨

本研究は、amyloid precursor protein (APP) の細胞膜貫通部分で β -amyloid (A β) 近接部のV642がIle, Gly, Pheに変異したAPP変異体がCOS細胞にアポトーシスを惹起すること、また、これらのAPP変異体によるアポトーシスがGタンパク質の1種Goを介して惹起されることを明らかにしたものである。この成績はアルツハイマー病の病態生理解明への新しい手がかりと方向性を示す価値ある業績である。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。