

氏 名 Z H O U X I A O J I N G
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第619号
学位授与年月日 令和5年 3月17日
審査委員 主査 教授 稲垣 正俊
副査 教授 鈴木 律朗
副査 准教授 尾林 栄治

論文審査の結果の要旨

近年、エクソソームの病態への関与が報告され、エクソソームの成分および生化学的解析が病態解明や病気の診断に応用され始めている。申請者は特に、早期診断の難しいアルツハイマー病 (AD) に注目した。ADは高齢者の認知症の主な原因疾患であるが、病態の主体は脳内にアミロイド β ($A\beta$) が沈着することによる神経細胞変性と考えられている。そこで申請者らは、AD特異的にみられるエクソソームタンパク質をバイオマーカーとして見出すことを目的として、脳内に $A\beta$ が沈着するADモデルマウス (J20) と野生型マウスとで、尿中エクソソーム中の成分分析を行い比較した。ポリマー抽出法でエクソソームを抽出し (U-exo)、さらに神経特異抗体を用いて神経細胞由来エクソソーム (N-exo) を抽出した。両者の違いをiTRAQ-based MALDI-TOF/TOF-MS/MS (飛行時間型質量分析)法で分析した。79種類のU-exo由来タンパク質と117種類のN-exo由来タンパク質が、信頼性が高く検出された。Gene ontology enrichment analysisにより、スフィンゴ脂質異化経路、セラミド異化経路、膜脂質異化経路、 $A\beta$ クリアランスおよび $A\beta$ 代謝経路が、検出されたタンパク質として高活性であることが示唆された。セラミド異化経路から酸化セラミダーゼが、 $A\beta$ クリアランスおよび代謝経路からクラスτεリン、アポリポ蛋白E、ネプリライシンおよびアンギオテンシン変換酵素の増加がJ20由来のタンパク質として特定された。増加がみられたタンパク質は、相互関係分析で強い関連が認められ病態への関与が推定された。今後さらなる研究で、病態の進行による成分の変化や、ヒトへの応用が可能になれば、ADの簡便な早期診断法開発につながると期待される。申請者らの学術知見は、基礎研究および臨床応用の点から有用性が高く、医学博士の学位授与に値する成果であると判断した。