

氏 名 PANG BO
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 甲第630号
学位授与年月日 令和5年6月29日
審査委員 主査 教授 藤田 幸
副査 教授 長井 篤
副査 准教授 横田 茂文

論文審査の結果の要旨

Cytosolic carboxypeptidase (CCP) 遺伝子がコードするタンパク質CCP1は種を超えて全身の多くの組織・細胞に存在する。CCP1変異が原因の小脳プルキンエ細胞死が小脳失調症を引き起こすことが既知である一方、CCP1変異が特定の細胞にその効果がもたらされるのか、依然明確ではない。申請者はタンパク質CCP1の機能に着目し、CCP1の存在とその機能不全、さらにプルキンエ細胞死との関係性を、疾患モデルマウスである2つのCCP1変異体（Ataxia and Male Sterilityマウス[AMS]）マウスと*Nna1*ノックアウト[KO]マウスを用いて解析した。生後7-28日目までの野生型（WT）、AMS、および *Nna1* KO マウスの小脳におけるCCP1の分布を、免疫組織化学により調べた結果、WTマウスとP7およびP15のCCP1変異体ではCCP1の局在がプルキンエ細胞体と軸索に発現が見られ、その発現様式は各マウス群で違いはなかった。しかし免疫組織化学による半定量解析により、CCP1変異体のCCP1の発現量は、WTのそれと比較して、P7とP15の時点で有意に減少していた。一方P15以降にCCP1変異体との間にCCP1の発現量に有意差は見られなかった。電子顕微鏡により、AMSマウスにおける小脳プルキンエ細胞の核膜構造の異常がP15に、微小管構造の断片化がP21に見られた。

これらの結果は、CCP1の欠損あるいは機能不全の結果引き起こされる微小管のポリグルタミル化が、出生後における小脳プルキンエ細胞の維持に重要な役割を果す可能性を示しており、ヒトCCP1欠損症の病態解明に大きく寄与する研究内容である。