



DHA-PC and PSD-95 decrease after loss of synaptophysin and before neuronal loss in patients with Alzheimer's disease

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 由木, 大 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3018

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病(AD)は人類の今世紀最大の問題とも言える。申請者は、追跡期間の十分に長いアルツハイマー病および症状の軽い対照剖検脳を活用し、まず、質量顕微鏡で、前頭葉、側頭葉、頭頂葉のホスファチジルコリン(PC)種を解析し、側頭葉で特異的に減少している PC(18:0/22:6)を6種の PC から同定した。この減少は、他の PC 種 PC(16:0/16:0)、PC(16:0/22:6)などと比べても灰白質で特異的に減少していた。さらに 10 例の AD 例と 10 例の対照例について、PC(18:0/22:6)の減少と、罹病期間、死亡年齢、アミロイド β (A β)、プレシナプス蛋白質のシナプトフィジン、ポストシナプス蛋白質の PSD-95 との比較を定量的に解析した。その結果、PC(18:0/22:6)の減少の度合いは、罹病期間および PSD-95 の染色性の減弱と相関し、シナプトフィジンや死亡年齢との関連は認められなかった。さらに、A β 前駆体蛋白質の transgenic mouse (AD モデルマウス)における定量的解析では、これらの変化は少なくとも発症早期には認められなかった。以上の結果から、申請者は、PC(18:0/22:6)の減少は AD の進行後期にみられるシナプス後変化に相当するものであると推定し、PC(18:0/22:6)が AD の治療標的になり得ると考察した。斬新な方法を用いて、特異的 PC 種、とくにドコサヘキサエン酸(DHA)を含む PC(18:0/22:6)を同定し、さらに AD の免疫組織学的所見・動物モデル・臨床所見などを勘案して、AD の発症における合理的説明(カスケード)を提唱した点などが議論・評価された。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 梶村 春彦

副査 宮嶋 裕明

副査 森 則夫