

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1807 号

Hippocampal accumulation of leucine-rich α 2-glycoprotein contributes to age-related memory impairment

(海馬における leucine-rich α 2-glycoprotein の蓄積は加齢に伴う認知機能障害を惹起する)

秋葉 ちひろ (あきば ちひろ)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、加齢に伴う認知機能低下の機序の解明を目的としている。特に海馬に着目し、糖蛋白 leucine-rich α 2-glycoprotein (LRG) を脳内に過剰発現させた遺伝子改変モデルマウス (LRG-Tg マウス) を用いて、記憶機能について種々の手法を用いた多角的な解析を行っている。

LRG-Tg マウスにおける記憶低下を明らかにし、その機序として電気生理学的にシナプス機能の低下を示し、組織病理学的にも、海馬における記憶形成の転写因子の活性化抑制およびシナプスを構成する小器官の減少も確認している。さらに、シナプス可塑性の指標である long-term potentiation (LTP) の形成に関与するパスウェイから、 Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CAMKII) に着目し、LRG 高発現下における LTP 抑制の機序を CAMKII との相互作用から説明し、記憶障害の機序を論理的に示した。LRG は海馬において加齢に伴いその発現が増加することが知られており、LRG の海馬神経細胞への過剰な蓄積は、加齢に伴う認知機能障害の機序を説明する一つの要因となり得ることを初めて報告した論文となる。

本研究の核となる糖蛋白 LRG の中枢神経における発現および機能は、共著者らが世界で初めて報告し、極めて独創性が高いものである。LRG の脳内における役割や発生机序を示すことで、高齢者の認知症発現の原因を解明し、将来的には神経変性疾患の発症予防や認知症治療の開発基盤と発展に大いに寄与することが期待され、臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。