

論文審査の要旨

報告番号	総研第 409号	学位申請者	崎元 仁志
審査委員	主査	乾 明夫	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	久保田 龍二	副査 橋口 照人
	副査	武田 泰生	副査 浅川 明弘

Phenotypic abnormalities in a chorea-acanthocytosis mouse model are modulated by strain background

(有棘赤血球舞踏病モデルマウスの症状修飾因子解析)

有棘赤血球舞踏病 (Chorea-acanthocytosis; ChAc) は末梢血有棘赤血球症と Huntington 病類似の舞踏運動と多彩な精神神経症状が成人期に発症する稀な常染色体劣性遺伝性の神経変性疾患である。我々のグループは、以前の研究で *VPS13A* 遺伝子上のエクソン 60 と 61 を欠失する疾患変異である Ehime-欠失変異を同定し、同変異をマウスに導入することにより、ChAc モデルマウスを作成した。ヒトでは同一家系内でも発症年齢や症状が多様であるなど表現型に差異が認められる。ChAc モデルマウスでも同様に、C57BL/6 と 129S6 のハイブリッド系統では表現型を呈する週齢や表現型は顕著な個体差を認め、背景遺伝子による症状修飾の影響が示唆された。今回学位申請者らは病因変異の他に背景遺伝子の影響を調べるために、戻し交配を行い、背景遺伝子が異なる 4 系統のストレインを作成し行動実験を行った。C57BL/6、129S6、BALB/c、FVB の 4 系統で、Ehime-欠失変異をヘテロ接合性に有するマウスに対して 10 世代以上の戻し交配を行い、背景遺伝子をそれぞれ統一した。それぞれのストレインで上記の変異をホモ接合性に有する ChAc モデルマウスと同腹の野生型マウスを用いて研究を行った。体重測定、赤血球脆弱試験、行動実験 (open field test、prepluse inhibition; PPI、balance beam、rotarod、wire hanging test) を 10、40、70 週齢で行い、体重差を認めた FVB、129S6 に対しては、さらなる行動実験 (novel object recognition test; NORT) を行い、脳組織での抗 GFAP 抗体による免疫組織学的染色を行って、同腹の野生型マウスと比較した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

1. 野生型と比較し、129S6-、FVB-、C57BL/6-ChAc モデルマウスは有意に赤血球の脆弱性亢進を認め、129S6-、FVB-ChAc モデルマウスは週齢に相関して有意な低体重を認めた。
2. 129S6-ChAc モデルマウスでは運動機能障害と記憶力障害、FVB-ChAc モデルマウスでは運動機能障害と多動が確認され、他のストレインのモデルマウスでは表現型は確認されなかった。
3. 129S6-、FVB-ChAc モデルマウスは GFAP 陽性細胞を多数認めており、神経変性は緩徐な進行と考えられた。FVB-ChAc モデルマウスでは線条体で神経変性が確認され、FVB-ChAc モデルマウスの多動と線条体の変性との関連が示唆された。また、129S6-ChAc モデルマウスでは海馬に神経変性が確認され、認知機能障害が 129S6-ChAc モデルマウスでは起きているといったことと結果が一致した。
4. 表現型の差異が生じた要因として、マウス系統の背景遺伝子中に ChAc の症状修飾因子が存在する可能性が示唆された。また、線条体の変性や表現型から FVB-ChAc モデルマウスがヒト症例と最も表現型が類似していると考えられた。

本研究は ChAc モデルマウスにおける背景遺伝子の影響を研究した報告である。単一遺伝子性の神経変性疾患における症状修飾因子として病因遺伝子以外の遺伝子多型などが関連する可能性を示したものであり非常に興味深い。よって学位論文として十分な価値を有するものと判定した。