

論文審査の要旨

報告番号	総研第 695 号	学位申請者	園田 怜美
審査委員	主査	佐藤 友昭	学位
	副査	齋藤 充	副査
	副査	南 弘之	副査
			博士(歯学)
			嶋 香織
			白方 良典

Reduced Autophagy in Aged Trigeminal Neurons Causes Amyloid β Diffusion

(老化した三叉神経細胞におけるオートファジーの減少が
アミロイド β の拡散を引き起こす)

口腔機能の低下とアルツハイマー型認知症(AD)発症との関連が示唆されているが、現在 AD の病理学的特徴を説明することは困難である。近年オートファジーが神経細胞の恒常性維持に重要であるとされており、オートファジーによって細胞内のアミロイド β (A β)が処理されている。しかし、加齢に伴い A β は細胞外に放出され周囲の細胞に影響を与える可能性がある。また、神経細胞の老化、オートファジー、A β の細胞外拡散などの相互関係が、AD 発症にどのように影響するかは不明である。そこで学位申請者らは、AD モデルマウス(3 \times Tg-AD マウス; *App^{NL-GF}* ノックインマウス)を用いて三叉神経中脳路核(Vmes)神経細胞におけるオートファジー、A β の動態並びに Vmes 神経変性による A β_{42} オリゴマー拡散への影響を解析することを目的とした。AD モデルマウスと野生型マウスを用い、歯根膜と咀嚼筋筋紡錘から入力を受け、A β の沈着が多い Vmes 神経細胞における A β の局在部位や Vmes 神経細胞内でのオートファジーと A β_{42} オリゴマーの加齢変化について免疫組織化学的に検討した。更に、上顎右側臼歯の抜歯による Vmes の神経変性および細胞外 A β_{42} オリゴマー拡散を免疫組織化学的に検討した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) トランスジェニックマウス(3 \times Tg-AD)の Vmes 神経細胞質内に A β 陽性膜様構造を認め、電子顕微鏡にて膜様構造は二重膜構造を呈しており、二重膜の外側に A β の沈着を認めた。また、膜内部にミトコンドリアを含むマイトファジーと考えられる構造も確認された。
- 2) Vmes 細胞質内の A β 陽性膜様構造はオートファジー関連分子(HO-1・LC3B)に対する抗体との部分的な共局在を認め、A β と選択的オートファジーとの関連が示唆された。
- 3) 加齢に伴い増加することが知られているオートファジー抑制タンパクである Rubicon を指標として、選択的オートファジーについて *App^{NL-GF}* ノックインマウスを用いて確認したところ、3 か月齢以降で Rubicon の顕著な増加を認め、加齢に伴い選択的オートファジーの低下が考えられた。
- 4) 抜歯に伴う神経変性による A β_{42} オリゴマーへの影響を確認したところ、抜歯群では神経変性が生じたと考えられる細胞外形が不整な細胞が存在し、その周囲に A β_{42} オリゴマーの拡散を認めた。

以上の結果より、神経細胞の恒常性にオートファジーは必要不可欠であることから、加齢に伴うオートファジーの機能低下に伴い細胞内で消化されなかった A β_{42} オリゴマーが神経細胞外への拡散される可能性が考えられた。トランスジェニックマウスの先行研究では、抜歯が Vmes、青斑核、海馬での神経変性カスケードを介して AD 発症の引き金となることが示されているが、今回の *App^{NL-GF}* ノックインマウスの実験では、抜歯により Vmes 神経細胞変性を認め、多くの A β_{42} オリゴマーが細胞外に拡散していた。本研究の結果より、オートファジーが Vmes 神経細胞の恒常性を維持し、加齢によるオートファジーの機能低下と神経変性が A β_{42} オリゴマーの細胞外への拡散を促進し、AD の発症につながる可能性が示唆された。

本研究は老化した三叉神経細胞におけるオートファジーの減少がアミロイド β の拡散を引き起こす可能性を示唆した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。