



Title	Accelerated senescence exacerbates α -synucleinopathy in senescence-accelerated prone 8 mice via persistent neuroinflammation
Author(s)	佐木山, 裕史
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101505
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	佐木山 裕史
論文題名 Title	Accelerated senescence exacerbates α -synucleinopathy in senescence-accelerated prone 8 mice via persistent neuroinflammation (老化促進マウスであるSAMP8における 神経炎症の持続によるシヌクレイン病理の悪化)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕 パーキンソン病は、 α -シヌクレイン凝集体の沈着によってドーパミン作動性神経細胞死がおきることで発症する。パーキンソン病の発症率は、加齢とともに増加することが知られており、老化がその主要な危険因子であると考えられている。パーキンソン病モデルとして、先行研究でC57BL/6 マウスにおけるパーキンソン病理の再現が得られているG51D変異 α -シヌクレインプレフォームドフィブリル (PFF) 接種モデルを用いることにより、老化促進マウスであるSAMP8マウスに対して、G51D変異PFFを中脳黒質に接種することにより、異常老化がパーキンソン病理に及ぼす影響を検討した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 老化促進マウスであるSAMP8マウスと正常老化を示すSAMR1マウスの2群に対して、それぞれの片側中脳黒質に生理食塩水もしくはG51D変異PFFを接種した。生理食塩水もしくはPFFを注射した24週後に脳を回収して、病理学のおよび生理学的な評価を行った。PFFを接種したSAMP8では、正常老化を示すSAMR1マウスと比べて、 α -シヌクレイン病理の悪化がみられた。生理食塩水接種群では、SAMR1マウスとSAMP8マウスのいずれにおいても α -シヌクレイン病理は見られなかった。また、PFFを接種したSAMP8マウスでは、正常老化を示すSAMR1マウスと比べて、ドーパミン作動性ニューロン数の減少がより高度であった。生理食塩水接種群では、SAMR1マウスとSAMP8マウスのいずれもドーパミン作動性ニューロン数の減少は見られなかった。さらに、PFFを接種したSAMP8マウスの接種側の中脳黒質では、SAMR1マウスと比較してIba1陽性細胞の増加が観察された。PFFを接種していない対側の中脳黒質では、SAMR1マウスとSAMP8マウスのいずれもIba1陽性細胞の変化は見られなかった。PFFを接種12週間後のSAMR1マウスとSAMP8マウスの中脳黒質でRNAシーケンスをすることによって、SAMP8マウスのPFFを投与した側の中脳黒質において、神経炎症に関連するいくつかの遺伝子の発現が上昇していることが明らかになった。その中でも、変化量の大きいCCL21に着目して解析を行ったところ、PFFを注射したSAMP8マウスでIba1陽性細胞におけるCCL21の発現が上昇していた。	
〔総括(Conclusion)〕 老化の促進によって、CCL21を介した経路で持続的な神経炎症が起き、 α -シヌクレイン凝集体の沈着といったパーキンソン病理の悪化が促進されたという結果からは、異常老化がパーキンソン病の病態悪化に重要な役割を果たしている可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 佐木山 裕史

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査	大阪大学教授 望月 秀樹
	副査	大阪大学教授 島田 昌一
	副査	大阪大学教授 池田 亨

論文審査の結果の要旨

本研究は、老化促進マウスであるSAMP8マウスに対して、G51D変異PFFを中脳黒質に接種することにより、異常老化がパーキンソン病理に及ぼす影響を検討した。PFFを接種したSAMP8では、正常老化を示すSAMR1マウスと比べて、 α -シヌクレイン病理の悪化がみられ、ドーパミン作動性ニューロン数の減少がより高度であった。また、PFFを接種したSAMP8マウスの接種側の中脳黒質では、SAMR1マウスと比較してIba1陽性細胞の増加が観察され、PFFを注射したSAMP8マウスでIba1陽性細胞におけるCCL21の発現が上昇していた。つまり、老化の促進によって、CCL21を介した経路で持続的な神経炎症が起き、パーキンソン病理の悪化が促進されたと考えられる。本研究は、老化の促進がパーキンソン病の病態悪化に重要な役割を果たしていることを示し、パーキンソン病の病態解明に資するものであることから、学位の授与に値すると考えられる。