



Title	Ultrasonication-based rapid amplification of α -synuclein aggregates in cerebrospinal fluid
Author(s)	角田, 湊太
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/73524
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 角田 溪太

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 望 A 秀 樹
	副 査	大阪大学教授 池田 亨
	副 査	大阪大学教授 島田 昌一

論文審査の結果の要旨

申請者はパーキンソン病 (PD) のバイオマーカー開発を目的とし、超音波照射による α -シヌクレイン (α -syn) 凝集体の検出を *in vitro* での人工凝集体および細胞モデルで実証した後に、患者髄液中の α -シヌクレイン凝集体の検出および臨床情報との解析を行った。PD の病態生理において脳内の α -syn 凝集体の蓄積が中心的な役割を果たすと考えられており、これを反映するバイオマーカーの開発が急務であるが、これまでに実用化されたものはなかった。本研究の意義は二つあり、超音波照射を用いた極めて短時間での検査に成功したこと、ならびに MIBG 心筋シンチグラフィの低下との相関を見いだしたことである。後者はこれまでに全身の α -syn 病理との関連が示されており、髄液 α -syn 凝集体が脳内の蓄積量を反映しうることを示唆する。本研究に用いた手法は *Lancet neurology* 誌の総説に引用され、また申請者が発表した第 11 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres にて最優秀演題賞を獲得するなど国内外の注目を集めており、本論文は学位に値するものと認める。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	角田 溪太
論文題名 Title	Ultrasonication-based rapid amplification of α -synuclein aggregates in cerebrospinal fluid (超音波による脳脊髄液中の α -シヌクレイン凝集体の増幅)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 パーキンソン病 (PD) の神経変性においてα-synuclein(α-syn)凝集体の神経細胞内での蓄積が重要視されている。しかし同凝集体の蓄積の程度を生前に評価する方法はなく、α-syn凝集体を反映するバイオマーカーの開発がPDの早期臨床診断および新規治療開発の為に急務となっている。我々はPD患者の脳脊髄液中のα-syn凝集体量を推定するため、髄液のα-syn凝集活性を超音波照射による増幅検出法で測定した。また、髄液の凝集活性と種々の臨床指標を併せて解析し、髄液α-syn凝集活性の臨床的な意義を検証した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 我々は以前に超音波を用いた全自動蛋白質凝集検出装置であるHAndai Amyloid Burst Inducer (HANABI)を開発し報告した。今回、本検査法をα-syn凝集体の検出に応用し、<i>in-vitro</i>モデルで実証した後に患者髄液の凝集活性の測定を行った。対象は2016年7月から2017年6月までに当科に入院し髄液検査を受けたPD連続症例 44名および同期間に髄液検査を受けた非神経変性疾患患者17名とした。 1. <i>In-vitro</i>におけるHANABIのα-syn凝集体の検出 人工的に作成したα-syn凝集体であるPreformed Fibril (PFF)は濃度依存性にα-syn凝集反応を促進した。次に脳神経細胞と髄液の関係性を模倣すべく、α-syn凝集を誘導した神経芽細胞腫 (SH-SY5Y)細胞の培養液からのα-syn凝集体の検出を行ったところ、培養時間に依存して培養液の凝集活性の上昇を認めた。 2. PD患者集団における髄液α-syn凝集活性の評価 PD患者の髄液α-syn凝集活性はELISA法で測定した髄液中のα-syn多量体と相関を示した。PD患者の髄液α-syn凝集活性はコントロール群よりも有意に高かった。PD患者群の髄液α-syn凝集活性はMIBG心筋シンチグラフィの心臓/縦隔比 (H/M比) と負の相関を示した。MIBG H/M比の低下はPDのα-syn病理との関連がこれまでに示されており、これらの結果は髄液α-syn凝集活性がPDのα-syn凝集体の蓄積を反映する指標となり得ることを示している。 〔総括(Conclusion)〕 HANABIはα-syn凝集体を迅速に増幅可能であり、髄液凝集活性が中枢のα-syn病理を反映する指標となり得ることを示した。	