



Title	Ultrasonication-based rapid amplification of α -synuclein aggregates in cerebrospinal fluid
Author(s)	角田, 溪太
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		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主査 大阪大学教授	角田 溪太
	副査 大阪大学教授	池田 孝
	副査 大阪大学教授	鳥田 昌一
論文審査の結果の要旨		
<p>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 <i>in vitro</i>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關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・運動障害疾患コングレス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。</p>		

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)〕	
<p>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の急務となっている。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。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>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。</p>	
1. <i>In-vitro</i> におけるHANABIの α -syn凝集体の検出	
<p>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。</p>	
2. PD患者集団における髄液 α -syn凝集活性の評価	
<p>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/総膈比 (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。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>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。</p>	