



Title	Glial senescence enhances α -synuclein pathology owing to its insufficient clearance caused by autophagy dysfunction
Author(s)	洪, 畔
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/98616
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

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	洪斌
論文題名 Title	Glial senescence enhances α -synuclein pathology owing to its insufficient clearance caused by autophagy dysfunction (グリア細胞の老化によるオートファジーを介したクリアランスの機能不全に起因した α -シヌクレイン病態の増強)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Parkinson's disease (PD) is characterized by the pathological accumulation of α-synuclein (α-syn) and loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Aging is a significant risk factor for PD. The accumulation of senescent glial cells in the aged brain contributes to PD progression by inducing chronic neuroinflammatory processes. However, although the insufficient degradation of α-syn aggregates results in PD deterioration, the possible alteration in the ability of α-syn clearance in senescent glia has received little attention. In this study, we investigated how aging and glial senescence affect the capacity of α-syn clearance.</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
Method	
<p>We estimated the clearance of human α-syn (hu-α-syn) in young and aged mice following the intra-striatal injection of hu-α-syn preformed fibril (PFF) into the mouse brains. We established an in vitro senescent glial model to investigate the detailed mechanisms of hu-α-syn clearance in senescent glia. We treated young and senescent glia with hu-α-syn PFF.</p>	
Results	
<p>We provided evidence that (1) hu-α-syn pathology was largely deposited in aged mice 1 month after the intra-striatal injection of hu-α-syn PFF; (2) both young and senescent glia digested hu-α-syn, which was mainly dependent on the autophagy-lysosome system rather than on the ubiquitin-proteasome system (UPS); (3) hu-α-syn clearance was delayed in senescent glia because of impaired autophagic activity; and (4) aged microglia exhibited more extensive hu-α-syn pathology than younger microglia.</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>Our findings reveal that hu-α-syn pathology tends to accumulate in the aged brain and that its clearance in senescent glia is delayed, resulting from the dysfunction of the autophagy-lysosome system.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 洪 滷		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	山 下 俊英
	副 査 大阪大学教授	佐 藤 真
	副 査 大阪大学教授	島 田 昌一

論文審査の結果の要旨

パーキンソン病 (PD) の発症率は年齢とともに増加する。老化した細胞においては不要なタンパク質の分解系の機能低下が示唆されているが、病理的な α -synuclein の分解系についての研究はまだ進んでいない。本研究結果から、老化したグリア細胞では α -synuclein のクリアランスが低下していることが示唆された。この後は、このクリアランス能の低下の原因を特定することに焦点を当てる。細胞内で異常蛋白質をクリアランスする主要な経路には、オートファジー経路とプロテアソーム経路がある。本研究で使用している培養細胞モデルにおいて、オートファジー経路の阻害剤を追加すると、 α -synuclein のクリアランスが著しく低下したことが確認された。さらに、 α -synuclein がオートファジー経路のバイオマーカーと同定し、オートファージックフラックスが低下していることも明らかにした。in vivo 実験において老齢マウスのミクログリアに α -synuclein が大量に残存し、老化したミクログリアのクリアランス能が低下していることが示唆された。これから、老化したグリア細胞の機能回復を中心として力を入れるべきだ。本研究は博士（医学）の学位授与に値する。