

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名栗原 正典

本研究はタウオパチーの1つであるアルツハイマー病の病態において重要な役割を果たしていると考えられている tau 依存性 BRCA1 凝集についてタウオパチー患者剖検脳組織及び tau 凝集細胞モデルを用いて検証したものであり、下記の結果を得ている。

1. タウオパチー剖検脳の免疫組織化学的な検討によりアルツハイマー病で報告された tau 凝集体と BRCA1 の共局在はピック病のピック球、進行性核上性麻痺の渦巻き型神経原線維変化・コイル小体・一部の房状アストロサイトでも認めることが明らかとなった。また凍結脳組織を用いて進行性核上性麻痺患者脳で正常コントロール脳に比べて不溶性 BRCA1 が増加していることを示した。
2. HEK293FT 細胞において各種欠失変異を導入した BRCA1 を一過性過剰発現すると同時に tau 凝集を誘導しサルコシル不溶性分画のウェスタンブロットを行うことで、tau 凝集依存性の BRCA1 不溶化には BRCA1 C 末端の BRCT ドメインが関わることを明らかにした。

以上、本論文はアルツハイマー病のみならずピック病・進行性核上性麻痺脳でも tau 凝集体と BRCA1 の共局在が生じていることを明らかにし、tau 依存性 BRCA1 凝集に関わる BRCA1 のドメインを明らかにした。本研究はこれまで明らかでなかった tau 依存性 BRCA1 凝集の機序の解明に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。