


論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

<p>① ・ 乙</p>	<p>氏 名</p>	<p>ZHOU XIAOJING</p>	
<p>学 位 論 文 名</p>	<p>iTRAQ-Based Proteomic Analysis of APP Transgenic Mouse Urine Exosomes</p>		
<p>学位論文審査委員</p>	<p>主 査 副 査 副 査</p>	<p>稲垣 正俊 鈴木 律朗 尾林 栄治</p>	
<p>論文審査の結果の要旨</p>			
<p>近年、エクソソームの病態への関与が報告され、エクソソームの成分および生化学的解析が病態解明や病気の診断に応用され始めている。申請者は特に、早期診断の難しいアルツハイマー病（AD）に注目した。ADは高齢者の認知症の主な原因疾患であるが、病態の主体は脳内にアミロイドβ（Aβ）が沈着することによる神経細胞変性と考えられている。そこで申請者らは、AD特異的にみられるエクソソームタンパク質をバイオマーカーとして見出すことを目的として、脳内にAβが沈着するADモデルマウス（J20）と野生型マウスとで、尿中エクソソーム中の成分分析を行い比較した。ポリマー抽出法でエクソソームを抽出し（U-exo）、さらに神経特異抗体を用いて神経細胞由来エクソソーム（N-exo）を抽出した。両者の違いをiTRAQ-based MALDI-TOF/TOF-MS/MS（飛行時間型質量分析）法で分析した。79種類のU-exo由来タンパク質と117種類のN-exo由来タンパク質が、信頼性が高く検出された。Gene ontology enrichment analysisにより、スフィンゴ脂質異化経路、セラミド異化経路、膜脂質異化経路、AβクリアランスおよびAβ代謝経路が、検出されたタンパク質として高活性であることが示唆された。セラミド異化経路から酸化セラミダーゼが、Aβクリアランスおよび代謝経路からクラスτεリン、アポリポ蛋白E、ネプリライシンおよびアンジオテンシン変換酵素の増加がJ20由来のタンパク質として特定された。増加がみられたタンパク質は、相互関係分析で強い関連が認められ病態への関与が推定された。今後さらなる研究で、病態の進行による成分の変化や、ヒトへの応用が可能になれば、ADの簡便な早期診断法開発につながると期待される。申請者らの学術知見は、基礎研究および臨床応用の点から有用性が高く、医学博士の学位授与に値する成果であると判断した。</p>			
<p>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</p>			
<p>アミロイドが蓄積するモデルマウスの尿中エクソソームを用いて、アルツハイマー病の病態解明および早期発見のためのマーカーを探索した研究を報告し、研究手法、結果およびその制約について十分に議論された。申請者は関連する知識も十分有しており、学位授与に値すると判断した。 (主査：稲垣正俊)</p>			
<p>本研究ではアルツハイマー病の病態解析の目的で、アミロイドが蓄積するモデルマウスの尿中エクソソーム解析が行われた。検出された神経細胞由来エクソソームの構成タンパク質は、アルツハイマー病の早期診断のために有用である可能性が示された。今後、ヒトへの応用が期待される。申請者は、研究手法、結果および解釈に関連する知識も十分有しており、学位授与に値すると判断した。 (副査：鈴木律朗)</p>			
<p>申請者は、アルツハイマー病モデルマウスのエクソソームに含まれるタンパク質分析を行い、そのタンパク質群の特徴付けにより、新たな病気診断法開発に向けた画期的な成果を示した。研究に用いた手法のみならず、背景の知識を用いた議論もできることから、博士の学位授与に値すると判断した。 (副査：尾林栄治)</p>			

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。