

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

氏名	PANG BO	
学位論文名	CCP1, a Regulator of Tubulin Post-Translational Modifications, Potentially Plays an Essential Role in Cerebellar Development	
学位論文審査委員	主査	藤田 幸
	副査	長井 篤
	副査	横田 茂文



論文審査の結果の要旨

Cytosolic carboxypeptidase (CCP) 遺伝子がコードするタンパク質CCP1は種を超えて全身の多くの組織・細胞に存在する。CCP1変異が原因の小脳プルキンエ細胞死が小脳失調症を引き起こすことが既知である一方、CCP1変異が特定の細胞にその効果をもたらされるのか、依然明確ではない。申請者はタンパク質CCP1の機能に着目し、CCP1の存在とその機能不全、さらにプルキンエ細胞死との関係性を、疾患モデルマウスである2つのCCP1変異体 (Ataxia and Male Sterilityマウス[AMS]) マウスと*Nna1*ノックアウト[KO]マウスを用いて解析した。生後7-28日目までの野生型 (WT)、AMS、および *Nna1* KO マウスの小脳におけるCCP1の分布を、免疫組織化学により調べた結果、WTマウスとP7およびP15のCCP1変異体ではCCP1の局在がプルキンエ細胞体と軸索に発現が見られ、その発現様式は各マウス群で違いはなかった。しかし免疫組織化学による半定量解析により、CCP1変異体のCCP1の発現量は、WTのそれと比較して、P7とP15の時点で有意に減少していた。一方P15以降にCCP1変異体との間にCCP1の発現量に有意差は見られなかった。電子顕微鏡により、AMSマウスにおける小脳プルキンエ細胞の核膜構造の異常がP15に、微小管構造の断片化がP21に見られた。

これらの結果は、CCP1の欠損あるいは機能不全の結果引き起こされる微小管のポリグルタミル化が、出生後における小脳プルキンエ細胞の維持に重要な役割を果たす可能性を示しており、ヒトCCP1欠損症の病態解明に大きく寄与する研究内容である。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、齧歯類のモデルを用いて組織学的、形態学的な解析から、CCP1の神経系における機能を明らかにした。流暢な英語での発表に加え、審査会での質疑応答は的確であり、申請者の専門分野にとどまらず、関連領域の知識や自身の結果に対する考察能力も十分で、博士の学位授与に値すると判断した。(主査 藤田 幸)

申請者は、AMSマウス的小脳失調症状の原因として、CCP1遺伝子変異が小脳プルキンエ細胞に及ぼす変化を検討し、CCP1タンパクの発現減少が神経細胞変性を引き起こす機序を考察した。本知見は、マウスおよびヒト小脳失調症の機序解明につながる重要な研究成果であり、審査では背景知識も豊富で、博士の授与に値すると判断した。(副査 長井 篤)

申請者は疾患モデルマウスを用い、CCP1タンパクが小脳プルキンエ細胞の維持に重要な役割を果たしていることを形態学的に明らかにした。この成果はヒトにおけるCCP1欠損症に対する治療・創薬に貢献できる知見を提供できると考える。質疑に対する対応も適切で学位授与に値すると判断した。(副査 横田 茂文)