

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1052 号	氏 名	劉 穎業
論文審査担当者	主 査 谷口 俊一郎 副 査 鈴木 龍雄 ・ 竹下 敏一		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>アミロイドーシスとは可溶性の蛋白質が変性してアミロイド線維に集合、沈着し、組織障害を引き起こす疾患群である。マウス老化アミロイドーシスでは、アポリポ蛋白質 A-II (ApoA-II)が、アミロイド線維 (AApoAII) を形成し、全身に沈着する。AApoAII 線維が鋳型 (Seed)として作用し、生理的 ApoA-II を線維状に変換することによって伝播する。最近では伝播現象が、アルツハイマー病、パーキンソン病、炎症性 AA アミロイドーシスの病態進展の基本的メカニズムであることが報告されている。</p> <p>これらの知見に基づき、マウス AApoAII アミロイドーシスを解析システムとして用いて、伝播現象に関与する ApoA-II 蛋白質の分布、性質、伝播性について解析した。</p> <p>その結果、劉 穎業は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) アミロイドーシスの病態進展度に拘わらず、ApoA-II のほとんどが 3,000 g 沈殿の不溶性分画に分布した。この分画では、強いチオフラビン T (ThT) 蛍光と電子顕微鏡 (EM)で線維構造が観察されることから、ApoA-II は沈着の初期から大部分が線維構造を取ることが示唆された。10<sup>5</sup> g 沈殿分画は強い ThT 蛍光を示したが、EM ではほとんど線維構造は観察されなかった。しかし、超音波処理によって 10<sup>5</sup> g 沈殿分画に含まれる ApoA-II が増加し、EM では細断された線維構造が観察された。3,000 g 及び 10<sup>5</sup> g 沈殿分画は強い伝播性を示した。可溶性分画には ApoA-II は検出されず、ThT 蛍光や EM での線維構造も観察されなかったが、弱い伝播力が認められた。可溶性分画を抗 ApoA-II 血清を用いて吸収を行うと、~25kDa の抗血清特異的な蛋白質バンドが減少し、伝播力の低下が認められた。</li><li>2) 非変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動法でアミロイド線維から分離した 5 分画 (モノマー~凝集体) の ThT 蛍光は低く、伝播力も低いことが明らかになった。</li></ol> <p>以上の結果により、伝播力を持つ ApoA-II 蛋白質は、沈着の初期から大部分が不溶性分画のアミロイド線維として存在すること、モノマー~オリゴマーまではほとんど伝播力がないことが明らかになった。</p> <p>アミロイドーシスの病態解明と予防、治療法開発のためには伝播を担う蛋白質の性質を明らかにすることは重要であり、劉 穎業の研究成果はアミロイドーシスの基礎的研究として意義があることと考えられた。</p> <p>よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			