

氏 名	張 家赫
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)</p> <p>Deletion of Wnt10a Is Implicated in Hippocampal Neurodegeneration in Mice (Wnt10a の欠損はマウス海馬の神経変性に関与する)</p> <p>論文要旨</p> <p>【背景と目的】 アルツハイマー病は物忘れなどの記憶障害をきたす代表的な神経変性疾患であり、その発症メカニズムは十分に解明されていない。近年、Wnt シグナル経路とアルツハイマー病の発症との関連が注目されている。Wnt は分泌性糖タンパク質であり、哺乳類において現在までに 19 種類の Wnt ファミリーが同定されている。Wnt シグナルは細胞の増殖、分化、極性などに関与し、多彩な機能を持っている。我々はこれまでに Wnt10a が創傷治癒、骨形成、脂肪細胞の分化、腫瘍の増殖および女性の生殖機能の維持に関与していることを報告してきた。しかしながら、脳の構造と機能に対する Wnt10a の役割は不明であった。本研究では、野生型マウスと Wnt10a 欠損マウスを用いて、海馬の形態と機能に対する Wnt10a の影響を調べた。</p> <p>【方法】 20～25 週齢の雄性 C57BL/6J 野生型マウスと Wnt10a 欠損マウスを用いた。バーンズ迷路テストとオープンフィールドテストを行い、マウスの空間学習・記憶機能と不安様行動を評価した。マウス脳の連続切片を作成し、海馬の体積を計測した。免疫染色と Western Blot (WB) を用いてマウス海馬における Wnt10a と β-カテニンの発現を比較検討した。ダブルコルチンの免疫染色によりマウス海馬のニューロン新生を解析し、免疫染色と WB で海馬の脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現を検討した。電子顕微鏡と WB を用いて海馬シナプスの構造と機能を分析し、Iba1 の免疫染色、電子顕微鏡および WB を用いて海馬ミクログリアの形態学的分析を行った。また、神経炎症に関わるアミロイド β、GSK-3 β、IL-1 β、NF-κB、TNF-α の発現を WB で調べた。</p> <p>【結果】 Wnt10a 欠損マウスの体重、脳重量と海馬の体積が野生型マウスに比べ有意な低値を示した。バーンズ迷路テストとオープンフィールドテストでは Wnt10a 欠損マウスの空間学習・記憶能力が野生型マウスより有意に低下し、顕著な不安様行動を示した。Wnt10a 欠損マウスの海馬では β-カテニンの発現が有意に低下し、ニューロン新生が減少し、BDNF の発現が有意な低値を示した。シナプス前小胞が減り、シナプス後肥厚 (PSD) が短くなった。シナプトフィジンと PSD95 の発現が有意な低値を示した。Wnt10a 欠損マウスの海馬における Iba1 陽性ミクログリアが有意な高値を示し、Iba1 のタンパク質発現も増加した。また、炎症性サイトカイン IL-1 β と TNF-α、神経炎症に関与する GSK-3 β と NF-κB およびアミロイド β の発現が有意な高値を示した。</p> <p>【考察】 以上の結果から Wnt10a 欠損マウスでは β-カテニンシグナル経路を介し、海馬のニューロン新生を抑制し、BDNF の発現を減少し、シナプス機能不全を起こした可能性が示唆された。また、Wnt10a の欠損により、ミクログリアの活性化と炎症性サイトカイン IL-1 β、TNF-α および神経炎症に深く関わる GSK-3 β、NF-κB、アミロイド β の発現上昇によって海馬の神経変性を引き起こしてマウスの空間認知障害と不安様行動をきたした可能性が考えられる。</p> <p>【結論】 本研究から Wnt10a の欠損は Wnt/β-カテニンシグナル経路を介しマウス海馬の神経変性を引き起こした可能性が示唆された。Wnt/β-カテニンは海馬依存性認知障害の新しい予防ターゲットになることが期待される。</p>	

学位論文審査結果要旨

学位論文 申請者		氏名	張家赫
論文審査委員	主査	氏名	足立 弘明
	副査	氏名	上田 陽一
	副査	氏名	山本 淳考
論文題目 Deletion of Wnt10a Is Implicated in Hippocampal Neurodegeneration in Mice (Wnt10a の欠損はマウス海馬の神経変性に関与する)			
学位論文審査総括 <p>【背景と目的】アルツハイマー型認知症などの認知症は神経変性を病態とし、物忘れなどの認知機能障害をきたし、Wnt シグナル経路の関与が報告されている。Wnt は分泌性糖タンパク質であり、哺乳類においては 19 種が同定されている。Wnt シグナル経路は細胞の増殖、分化、極性などの多彩な機能に関与し、申請者らはこれまでに Wnt10a が創傷治癒、骨形成、脂肪細胞の分化、腫瘍の増殖および女性の生殖機能の維持に関与していることを報告してきた。本研究では、脳の構造と機能に対する Wnt10a の役割を検討するために、Wnt10a ノックアウト (KO) マウスを用いて、記憶中枢である海馬の形態や機能に対する Wnt10a KO の影響を調べた。</p> <p>【方法】20～25 週齢の雄 C57BL/6J 野生型マウスと Wnt10a 欠損マウスを用い、バーンズ迷路テストとオープンフィールドテストを行い、マウスの空間学習・記憶機能と不安様行動を評価した。マウス脳のうち、海馬の連続切片を作成し免疫染色と形態学的解析を行った。ダブルコルチンの免疫染色によりマウス海馬のニューロン新生を解析し、脳由来神経栄養因子 (BDNF) と Iba1 の発現も免疫染色で検討した。電子顕微鏡と Western Blot (WB) を用いて海馬シナプスの構造と機能を分析し、海馬ミクログリアの形態学的解析を行った。WB を用いてマウス海馬における Wnt10a と β-カテニン、BDNF の発現を比較検討した。また、神経炎症に関わる Iba1、アミロイド β、GSK-3β、IL-1β、NF-κB、TNF-α の発現を WB で調べた。</p> <p>【結果】Wnt10a KO マウスでは、脳重量と海馬の体積が野生型マウスに比して有意に低下し、体重も減少した。バーンズ迷路テストとオープンフィールドテストでは Wnt10a KO マウスで空間学習・記憶能力が有意に低下し、顕著な不安様行動を示した。Wnt10a KO マウスの海馬で β-カテニン、BDNF、ダブルコルチンの発現が有意に低下し、ニューロン新生が減少した。さらに、Wnt10a KO マウスの海馬でシナプス前小胞が減り、シナプス後肥厚 (PSD) が短くなった。Wnt10a KO マウスの海馬でシナプトフィジンと PSD95 の発現が有意に低下し、Iba1 陽性ミクログリアが増加し、Iba1 の発現も増加した。また、炎症性サイトカイン IL-1β と TNF-α、神経炎症に関与する GSK-3β と NF-κB およびアミロイド β の発現が有意に上昇した。</p> <p>【考察】以上の結果から Wnt10a KO マウスでは β-カテニンシグナル経路を介して海馬のニューロン新生が抑制され、BDNF の発現が低下し、シナプス機能不全を起こした可能性が示唆された。また、Wnt10a の KO により、ミクログリアの活性化と炎症性サイトカイン IL-1β、TNF-α および GSK-3β、NF-κB、アミロイド β の発現上昇によって海馬の炎症と神経変性を引き起こして、空間認知障害と不安様行動をきたしたと考えられた。</p> <p>【結論】本研究では、Wnt10a の欠損は Wnt/β-カテニンシグナル経路を介してマウス海馬の炎症と神経変性を引き起こした可能性が示唆され、Wnt/β-カテニンは海馬依存性認知機能障害の新しい治療ターゲットになる可能性が示された。学位論文審査基準及び学位授与の方針に準じていることを確認し、本学の学位論文として適格であると判定した。</p>			
令和 5 年 1 月 26 日			