

審査結果報告書

平成 28 年 2 月 5 日

主 査 氏 名

佐藤 俊哉



副 査 氏 名

岡本 浩司



副 査 氏 名

福田 倫也



副 査 氏 名

三枝 信



1. 申請者氏名 : DM12008 内野 彰子

2. 論文テーマ :

Incidence and extent of TDP-43 accumulation in aging human brain
(高齢者脳における TDP-43 蓄積の検討)

3. 論文審査結果 :

TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) は、前頭側頭葉変性症 (FTLD) および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の脳内に認められるユビキチン陽性封入体の主要な構成蛋白として知られ、さらに TDP-43 遺伝子変異が家族性 ALS の一部に発見されたことから、近年注目を集めている分子である。しかし TDP-43 の蓄積は、FTLD や ALS 以外の神経変性疾患や正常高齢者の脳内でも認められることから、その病的意義を正確に評価する必要性が唱えられていた。

本論文は、正常高齢者 (136 例)、アルツハイマー病 (29 例)、レビー小体病 (11 例)、嗜銀顆粒性疾患 (11 例) の剖検脳を解析することにより、正常老化に伴う所見として、TDP-43 の蓄積が前方海馬鈎の神経突起内に認められるという特徴を明確にした点において、優れた研究成果であると考えられた。このような特徴を抽出するためには、各群を正確に診断することが重要となる。そこで本検討では、高齢者ブレインバンク連続剖検例 208 例を対象とし、病理学的に確立された詳細なステージ分類をおこない、136 例もの正常高齢者脳から結論を得ている。故に本成果は、既報の研究結果とは一線を画す高い信頼性を備え、TDP-43 の蓄積を病理学的に診断する際の基準となりうる結論であり、学位論文に相応しいと考えられた。

質疑応答に関しては、(1) 正常高齢者の内訳、(2) 他の抗体やウェウスタンブロット等による多角的な解析の有無、(3) 老化プロセスが意味するもの、(4) TDP-43 蓄積の細胞内局在 (核・細胞質・神経突起内) の相違が生じる理由、(5) 病理所見を並べ替えて TDP-43 蓄積の時系列を推定できたか、(6) TDP-43 蓄積が認められない家族性 ALS の問題等が議論された。多くの質問では、本研究結果のみから断定することはできない発展的な内容を含んでいたが、既報の研究結果も踏まえて的確に回答されたことから、審査員全員一致で、博士の学位に値すると判断した。