学 位 論 文 内 容 の 要 旨

学位申請者	作田　香子 【理学専攻　平成26年度生】	要　　旨
論 文 題 目	脱髄時にみられる脳特異的な分岐型O－マンノース糖鎖に関する研究	髄鞘は神経突起を覆い、神経細胞の維持と興奮の伝導を助けている。中枢神経系の脱髄疾患である多発性硬化症は神経機能不全を呈する難病であるがその原因は未解明であり、その根本的治療には脱髄を防ぐとともに再ミエリン化を促す事が重要であるが、現在は効果の限られた免疫療法が主に行われている。 学位申請者は、髄鞘形成に重要な分子の一つである受容体型プロテインチロシンホスファターゼζ（PTPRZ）が有する、脳特異的な分岐型O-マンノース糖鎖に着目し、その解析ツール開発と、脱随時に本糖鎖を発現するアストロサイトの性状解析からその意義の解明を目的とした。分岐型O-マンノース糖鎖の生合成酵素であるGlcNAc転移酵素IXの欠損マウスではクプリゾン投与による脱髄誘発時、野生型マウスに比べて再ミエリン化が亢進する事、脱随時に活性化するアストロサイト上でHNK-1含有分岐型O-マンノース糖鎖を持つPTPRZが発現しアストロサイトの活性化が野生型マウスと比べて低下する事を元に、本研究で、PTPRZに付加される分岐型O-マンノース糖鎖(以下「本糖鎖」)について研究し、次の内容を報告した。 第一に、現在有効な検出方法の無い、脱髄時に増加する本糖鎖の検出方法を検討し、合成糖鎖を抗原として新規抗体を作製し、既存のHNK関連抗体と反応性の比較解析を行った。第二に、クプリゾン投与により脱髄モデルマウスを作製し、これらの抗体を用いて脳組織においてCat-315抗体が本糖鎖の解析に有効であることを見出した。第三に、マウスクプリゾン投与脱髄モデルにおいて、Cat-315陽性の活性化アストロサイトが脱随進行期に特徴的に出現し再ミエリン化障害に関わること、ならびに脱髄誘発後、GnT-IXによる分岐型O-マンノース糖鎖の形成は可溶型PTPRZの減少に関与することを示唆した。ヒト多発性硬化症患者における解析でもマウス脱髄モデルでの変化と相関している事を見出し、本糖鎖が付加されたPTPRZをもつアストロサイトが脱髄の進行に関与する可能性と、その多発性硬化症における治療標的としての可能性を示唆した。 本研究によって、脱髄時にみられる脳特異的な分岐型O－マンノース糖鎖に関する意義を明らかにできたことは、基礎的で重要な生命の原理解明だけでなく、治療方法の開発に役立つ臨床的意義を有している。
審 査 委 員	（主査）　教授　小川　温子 教授　相川　京子 准教授　宮本　泰則 准教授　棚谷　綾 福島県立医科大学　教授 北爪　しのぶ	