

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 张 醉

論 文 題 目

Reduced molecular size and altered disaccharide  
composition of cerebral chondroitin sulfate  
upon Alzheimer's pathogenesis in mice  
(アルツハイマー病変に伴う脳コンドロイチン硫酸の分子量減少と  
二糖組成の変化：マウスモデルを用いた解析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木山博資 

名古屋大学教授

委員

山中宏二 

名古屋大学教授

委員

大野健司 

名古屋大学教授

指導教授

明松健治 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2





アルツハイマー病は進行性の神経変性疾患であり、神経細胞やシナプスの脱落、および認知機能の低下を伴う。アミロイドβペプチドは細胞外において重合沈着し、アルツハイマー脳病変の一つであるアミロイド斑の形成を呈す。コンドロイチン硫酸糖鎖は脳内における細胞外構成成分の一つでコアタンパク質に共有結合しコンドロイチン硫酸プロテオグリカンとして存在する。コンドロイチン硫酸はグルクロン酸とN-アセチルガラクトサミンの二糖が100-200個連なった分岐の無い多糖鎖で、その二糖単位形成糖鎖は硫酸化の違いにより8種に分類することができる。病態病変に伴いその硫酸化様式や繰り返しの長さに変化が見られる。脳内におけるコンドロイチン硫酸の機能はその構造多様性によりもたらされる。コンドロイチン硫酸糖鎖はアミロイドβペプチドの重合およびアミロイドβ繊維体の形成を促進することが報告されている。しかし、脳内コンドロイチン硫酸の構造解析方法の煩雑さ、およびその構造多様性により当該研究が困難なものとなっている。本研究で私たちは逆相イオンペアー高速液体クロマトグラフィーによるコンドロイチン硫酸微細構造解析法を確立した。その結果、アルツハイマー病モデルマウス Tg2576 の脳で、コンドロイチン硫酸の平均分子量が低下していること、およびCS-Bと呼ばれる二糖二硫酸構造の割合が増加していることを発見した。アルツハイマー病脳病変に伴うコンドロイチン硫酸の特異的構造変化が存在することを明らかにした。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. アルツハイマー病モデルマウス脳で解析したコンドロイチン硫酸糖鎖はコアタンパク質に結合した状態の糖鎖である可能性が高い。タンパク質から離れて遊離した形で存在するコンドロイチン硫酸糖鎖が存在する可能性は否定できないが、いまままでにその形状の報告がほとんどない。
2. コンドロイチン硫酸糖鎖を持つプロテオグリカンの発現量の違いは今回アルツハイマー病モデルマウス Tg2576 脳で検討していない。今後の命題として非常に重要であると考えられる。
3. 本研究で観察されたコンドロイチン硫酸の構造変化はアルツハイマー病脳病変に対して保護的に働いた結果と考えられる。CS-B構造を多く持つコンドロイチン硫酸はアミロイドβ繊維体の形成を促進し、神経毒性が強いオリゴマー化アミロイドβペプチドを減らしていると考えられる。
4. 本研究で観察されたコンドロイチン硫酸の構造変化は、その合成における硫酸転移酵素や糖鎖伸長酵素の活性低下もしくは発現低下の結果を反映している可能性が考えられる。これらの酵素の発現量の解析は今後必要と思われた。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するにふさわしい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	张 醉
試験担当者	主査 木山博資  山中宏  大野敦  指導教授 阿部健治 			

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. アルツハイマー病モデルマウス脳で解析したコンドロイチン硫酸糖鎖はコアタンパク質に結合した状態の糖鎖なのかタンパク質から離れて遊離した形で存在している糖鎖なのか。
2. コンドロイチン硫酸糖鎖を持つプロテオグリカンはいくつか報告されているがこれらプロテオグリカンの発現量の違いはアルツハイマー病モデルマウス脳で観察されるか。
3. 本研究で観察されたコンドロイチン硫酸の構造変化がアルツハイマー病脳病変にどのように関わるか、病変に伴う構造変化なのか。
4. 本研究で観察されたコンドロイチン硫酸の構造変化はその合成過程における変化を反映しているのか。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子生物学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。