

別紙 1-1

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 三河 隆太

論 文 題 目

Partial Identification of Amyloid- $\beta$  Degrading Activity in Human Serum  
(ヒト血清におけるアミロイド $\beta$ 分解活性の部分同定)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

中村 和 弘 

名古屋大学教授

委員

澤田 誠 

名古屋大学教授

委員

長野 欽 司 

名古屋大学教授

指導教授

丸山 光生 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

本研究では、ヒトの血清中に含まれるアミロイドβ (Aβ) 分解活性成分の精製を行い、その分解活性成分の同定を試みた。各カラムの結果からヒト血清中の Aβ分解活性は酸性タンパク質であり、400kDa 以上の高分子であることを呈した。さらにセリンプロテアーゼ阻害剤により、ヒト血清中の Aβ分解活性を阻害することができた。また、精製の溶出ピークと Aβ分解活性が一致する分画の SDS-PAGE 解析を行い、LC/MS によって複数の蛋白質ゲルバンドの同定を行った。解析の結果、α2M-macroglobulin (a2M) が同定され、セリンプロテアーゼも同定された。これらの結果からヒト血清中における Aβ分解活性は a2M-protease 複合体である可能性が示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. アフリカミドリザル腎臓由来細胞である COS 細胞の培養上清中に Aβを分解する活性を見出した報告がある。この培養上清中の Aβ分解活性はセリンプロテアーゼ阻害剤によって活性は抑制され、さらに a2M の抗体を用いた免疫沈降法により培養上清中の a2M を除去することで Aβ分解活性は見出されなかった。またトリプシンを内包した a2M-protease 複合体は Aβを分解する報告がある。今回、ヒト血清から精製された a2M と protease 分画においても Aβを分解することやセリンプロテアーゼ阻害剤によって活性が阻害されることを示した。
2. a2M は Aβの代謝に関与し、欧米人種においてこの a2M 遺伝子多型が AD 発症の危険因子として報告がある。一方で孤発性 AD 患者における a2M 遺伝子多型の保有率には有意差は認められなかった報告もあることから、遺伝子解析では示すことのできない AD 患者の血液中の a2M-protease 複合体による Aβ分解活性の相関も AD の発症機序において重要であると考えられる。
3. ヒト血清中の Aβ分解酵素は脳内における分解酵素の研究よりも不十分である。それはアルツハイマー病が脳内で Aβが蓄積して神経変性が起こるといったアミロイドカスケード仮説に基づいて研究が進められているからである。しかし、脳内で蓄積される Aβの産生細胞は明らかになっておらず、脳から血中へ排除された Aβが脳へ再吸収されることも考えられる。receptor for advanced glycation end product (RAGE) によって血中の Aβが脳へ流入することで認知機能低下を引き起こす報告がある。さらに AD 患者の心臓にも Aβが沈着している報告があるので、脳から血液へと Aβが排除された際に、血中における Aβの分解は非常に重要であると考えられる。

本研究は、ヒト血清中の Aβ分解活性における重要な知見を提供した。

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相応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             | 三河 隆太 |
|---|-----------------|-------|-----------------|-------|
| 試験担当者   | 主査              | 中村 和弘 | 副査 <sub>1</sub> | 澤田 誠  |
|   | 副査 <sub>2</sub> | 大野 欽司 | 指導教授            | 丸山 光生 |
| (試験の結果の要旨)  |                 |       |                 |       |
| <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. a2-macroglobulin (a2M)-protease複合体がAβを分解しているかについて</li><li>2. a2Mとアルツハイマー病(AD)について</li><li>3. ADにおける血清中のAβ分解活性の重要性について</li></ol> <p>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、老化基礎科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。</p> |                 |       |                 |       |