

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

古田 夏海氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

Reduced expression of BTBD10 in anterior horn cells with Golgi fragmentation and pTDP-43-positive inclusions in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis

（孤発性筋萎縮性側索硬化症患者の脊髄前角細胞におけるBTBD10蛋白発現減少・ゴルジ装置微細化・リン酸化TDP43陽性封入体についての病理学的検討）

Neuropathology 33 (4): 397~404, 2013

Natsumi Furuta, Kouki Makioka, Yukio Fujita, Masaki Ikeda, Masamitsu Takatama, Masaaki Matsuoka, Koichi Okamoto

論文の要旨及び判定理由

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS）は一次および二次運動ニューロンが系統的に障害される原因不明の神経変性疾患である。BTBD10（BTB/POZ domain containing protein10）はアポトーシス因子を不活化する酵素であるAktを活性化することで、細胞死を抑制する作用を持つことが知られている。近年、孤発性ALS患者の脊髄運動ニューロンにおける、BTBD10蛋白発現減少が報告されたことから、本研究ではALSの病態におけるBTBD10発現と運動ニューロン変性の関係を明らかにすることを目的として病理学的検討を行った。

対象はALS13例とコントロール10例の剖検脊髄（L1レベル）で、BTBD10発現状態を調べるため抗BTBD10抗体を作成し、免疫組織化学的に運動ニューロンにおける染色状態を検討した。また5例のALSにおいてミラー切片を作成して、BTBD10の染色状態とGolgi装置の形態的变化（微細化）およびリン酸化transactive response DNA binding protein of 43kDa（pTDP-43）の異常凝集との関係を検討した。

結果として、コントロール例では約95%の脊髄運動ニューロンにおいて抗BTBD10抗体により、微細顆粒状に細胞質が染色された。一方、ALS症例では約50%の運動ニューロンにおいて抗BTBD10抗体の染色性低下を認めた。ALS例のミラー切片を用いた検討では、抗BTBD10抗体の染色性が正常である運動ニューロンの約90%で、Golgi装置の形態は正常であり、pTDP-43の異常凝集は認めず正常所見であったが、抗BTBD10抗体の染色性が低下している運動ニューロンでは、90%以上でGolgi装置の形態異常（微細化）やpTDP-43の異常凝集を認めた。

BTBD10の染色性が低下している運動ニューロンの大部分でGolgi装置の微細化を認めたが、Golgi装置の微細化は、ALSにおける蛋白輸送異常を反映する所見と考えられていることから、BTBD10発現の減少とALSの蛋白輸送異常を介した病態が関連している可能性が示唆された。また抗BTBD10抗体の染色性低下とpTDP-43の異常凝集に強い関連を認めたが、pTDP-43凝集はALSの主要な病理学的マーカーであることから、BTBD10の発現減少はALSの病態と深く関連している可能性が考えられた。

本研究により、ALSではBTBD10発現減少を有意に認め、BTBD10発現が減少している運動ニューロンでは、Golgi装置の形態異常（微細化）や、pTDP-43の異常凝集を高頻度で認めることを明らかにし、ALS病態解明への貢献が認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査年月日 平成27年12月7日）