

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

野口 美和

主論文の題目

題目 Roles of Serum Fibrinogen α Chain-Derived Peptides in Alzheimer's Disease
(アルツハイマー病におけるフィブリノゲン α 鎖由来ペプチドの役割)

および

掲載誌 International Journal of Geriatric Psychiatry 2013; 5: (in press)

掲載・審査委員名

主査 松井 宏晃
副査 太田 智彦
副査 長田 賢一

[論文の要旨・価値]

[緒言]アルツハイマー病(AD)は、進行性の認知機能障害を来す神経変性疾患である。アミロイド β ペプチド(A β)やタウタンパク質が病因に関わると考えられるが、詳細な機序は不明である。ADの早期診断のため、低侵襲かつ簡便に測定可能なバイオマーカーの確立が必要である。本研究では、血清ペプチドの網羅的解析により、ADの血清バイオマーカー候補の探索を行った。

[方法・対象]AD62例および健常者49例から文書同意を得て、血液を採取した。弱陽イオンカラムにて血清ペプチドを部分精製後、飛行時間型質量分析(TOF-MS)にてペプチドイオン強度の測定・ペプチドの同定を行った。まず、AD30例と健常者30例から成る training set で解析したペプチド情報を基に、直交部分最小二乗判別分析(OPLS-DA)を用い、AD群と健常群とを判別するモデルを作成した。判別モデル作成に高い寄与率を示すペプチドを選定することにより、判別モデルの最適化を図った。次に、最適化した判別モデルをAD32例と健常者19例から成る test set に適用し、その妥当性を検証した。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認(第794号)を得て実施した。

[結果] training set では、157個のペプチドイオン強度を検出した。そのうち60個のペプチド情報を基に作成した60Pモデルは、AD群と健常群とを完全に判別した。60個のうち同定できた10個は、いずれもフィブリノゲン α 鎖(FIBA)由来であった。すなわち、10個中4個がフィブリノペプチドA(FPA, A α 1-16)由来、6個が α CドメインのC末端領域(α CDC, A α 557-610)由来であった。そこで、10個のFIBA由来ペプチドに着目し、年齢を変量として加え、FIBA10PAモデルを作成すると、ROC曲線下面積(AUROC) 0.940で両群が完全に判別された。FIBA10PAモデルを test set に適用すると、AUROC 0.717、AD検出の感度65.6%、特異度73.7%(カットオフ値0.56420)となり、FIBA10PAモデルの妥当性が検証された。加えて、健常群に比して、AD群では、FPAおよび α CDCペプチドイオン強度の有意な増加を認めた($p < 0.05$)。

[結論]年齢との組み合わせで、10個のFIBA由来ペプチドがADの診断に有用なバイオマーカー候補になりうること、並びにFPA、 α CDC産生増加がADの病態に関与する可能性が示唆された。

本研究は、血清のペプチドミクス解析により、ADの病態に関わる新規のバイオマーカー候補を同定したものであり、臨床精神医学・老年精神医学的に非常に高い価値を有している。

[審査概要]

陪席者は7名であった。申請者がPCを用い、30分間、本研究の背景、方法、結果、考察、関連領域などについて、明快に発表した。続いて、60分間の質疑応答では、弱陽イオンカラムを用いる血清ペプチド精製方法・その問題点、TOF-MSを用いた理由、44個の未同定ペプチドの由来、OPLS-DAの詳細、年齢を変量に加えたFIBA10PAモデル作成方法、フィブリノゲン α 、 β 、 γ 鎖の構造特性、ADでFPA、 α CDC産生が増加する機序とA β の作用、ADにおけるトロンビン活性の変化、FPA、 α CDC産生増加とAD発症機序との関連性、本研究の臨床的意義・将来展望など、多岐にわたる質問に、申請者は的確に回答した。英文文献の一部を指定し、その場での和訳により十分な英文読解力があると判断した。以上、論文内容とそれに関連した試問を行った結果、申請者は学位授与に値すると評価した。

(最 終) 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

臨床精神医学的知識はもとより、アルツハイマー病および類縁疾患を含む、老年精神医学的知識に優れている。

2) 研究能力

弱陽イオンカラムクロマトグラフィーによる血清ペプチド精製法、TOF-MS を用いたペプチドの検出・同定、OPLS-DA を用いた疾患判別モデルの作成など、様々なペプチドミクス研究手法に習熟している。加えて、緻密な研究戦略を立て、着実に研究を進めたことが窺え、高い研究能力を有しているものと考えられる。

3) 発表能力

用いたスライドは、膨大な研究結果を要領よく簡潔にまとめたものであり、理解しやすく印象深いものであった。質疑応答で用いた追加資料スライドも、適切であった。原稿を見ることなく、明解に発表したことから、高い発表能力を有しているものと考えられる。

4) 研究意欲

血清ペプチドの網羅的分析法を用い、アルツハイマー病の早期診断に応用可能な低侵襲で簡便に測定可能な血清バイオマーカーを確立したいという研究意欲が強く感じられた。

5) 態度・人柄

礼儀正しく、落ち着いた態度で、発表および質疑応答に臨み、誠実な人柄が窺えた。総じて、態度・人柄ともに優れており、学位授与に十分値する人物であると認められた。