

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

鈴木 慈

主論文の題目

題目 Serum Peptides as Candidate Biomarkers for Dementia with Lewy Bodies.
(レビー小体型認知症のバイオマーカー候補となる血清ペプチドの検出)

および

掲載誌 International Journal of Geriatric Psychiatry 2015; 30:1195-1206

掲載誌・審査委員

主査 松井 宏晃
副査 長谷川 泰弘
副査 遊道 和雄

[論文の要旨・価値]

[緒言]レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies, DLB)は、神経変性性認知症の 10~15%を占め、アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease, AD)に次いで頻度が高い。DLB の診断は問診や脳画像検査が主体であるが、AD との鑑別が困難な症例や、専門医の間でも意見が分かれる症例もある。本研究では、DLB、AD 患者および健常人(healthy control, HC)の血清ペプチドの網羅的解析により、DLB の血清バイオマーカー候補となるペプチド、特に DLB と AD を効果的に判別するペプチドの探索を行った。

[方法・対象]DLB 50 例、AD 60 例、HC 42 例および健忘型の軽度認知機能障害(amnestic mild cognitive impairment(MCI))15 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、マトリックス支援レーザー脱離イオン化-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。DLB 30 例、AD 30 例、HC 28 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)を用い作成した判別モデルを、DLB 20 例、AD 30 例、HC 14 例から成る test set で評価した。DLB バイオマーカー候補ペプチド選択に関しては、receiver operating characteristic(ROC)曲線を用い検討した。さらに DLB と AD、または DLB と HC の判別に貢献したペプチドを液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)にて同定した。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 において 146 個のペプチドイオン強度を検出した。ペプチドの信頼性と寄与度を解析し、DLB 群と non-DLB 群(AD 群+HC 群)との判別を試み、4 個のペプチド(m/z 2898、4052、4090、5002)から成る DLB/nonDLB-4P モデル(感度 90.0%、特異度 88.6%)を得た。DLB/nonDLB-4P モデルは、test set で AD の 90.0%、全例の amnestic MCI を non-DLB として検出した。さらに、2 個のペプチド(m/z 1737、5002)から成る DLB/nonDLB-2P モデルは、感度 95.0%、特異度 93.3%で DLB 群と AD 群を判別した。同定されたペプチドは、フィブリノゲン α 鎖由来(m/z 1462、1613、2860、2988)、補体 C4 由来(m/z 1737)、Wnt-2 由来(m/z 2898)、lipopolysaccharide-binding protein 由来(m/z 4052)であった。同定された親タンパク質は、DLB または類縁疾患であるパーキンソン病の病態、認知症の血管障害、海馬での神経新生等に関わるタンパク質であり、DLB の病態に関与する可能性が示唆された。

[結論]血清ペプチドイオン強度の多変量解析から、DLB、non-DLB、AD および amnestic MCI の判別に有効な判別モデルを構築し、DLB と AD、または DLB と HC の判別に貢献したペプチドを同定した。

本研究は、DLB の病態に関わる新規のバイオマーカー候補ペプチド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 4 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、DLB 臨床診断・既報の DLB バイオマーカーの問題点、 α シヌクレインが異常蓄積する神経疾患、同意取得の方法・倫理的配慮、服用薬の血清ペプチドプロファイルに及ぼす影響、TOF-MS 分析法の再現性、OPLS-DA 解析の詳細、ペプチド同定の際の問題点、同定された親タンパク質の機能と DLB の病態との関連性、本研究の臨床的意義と今後の展望、など多岐にわたる質問に、申請者は的確に回答した。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

申請者は、緻密な研究戦略を立て、本研究を遂行し、DLB の血清バイオマーカー候補ペプチドの探索・同定という研究目的を達成したことから、高い研究能力を有している。外国語試験では、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、態度、人柄にも優れ、臨床精神医学分野および関連領域における専門的学識、研究意欲、研究遂行能力などを総合して、申請者は学位授与に値すると評価した。