

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 Min-Kaung-Wint-Mon

〔題名〕

Adverse effects of $A\beta_{1-42}$ oligomers: impaired contextual memory and altered intrinsic properties of CA1 pyramidal neurons

($A\beta_{1-42}$ オリゴマーの有害作用：文脈記憶障害および海馬CA1錐体細胞における固有特性の変化)
Biomolecules Vol.14, 1425, 2024. (令和 6 年 11 月掲載)

〔要旨〕

アミロイド β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$) のoligomerは、アルツハイマー病における主要な神経毒性因子である。ニューロンにおける過剰興奮や病態生理学的イベントを引き起こすため、これらは神経ネットワーク活動を攪乱し認知機能障害の基盤となる。興奮性シナプスや可塑性に対する有害作用は広く研究されてきたが、細胞死や認知障害を誘発する神経細胞の異常興奮については解明途上であり、拮抗分子は不明であった。

本研究では、 $A\beta_{1-42}$ oligomerの生体内注入が、文脈記憶およびCA1錐体ニューロンの固有特性に及ぼす複数の有害作用を明らかにした。雄性ラットの背側CA1領域に、 $A\beta_{1-42}$ oligomer、 $A\beta_{42-1}$ oligomer、vehicleいずれかをmicroinjectionし、1週間後に行動学的解析を実施した。さらにスライスパッチクランプ法によるニューロンの固有特性解析と免疫組織学的解析を行った。結果、 $A\beta_{1-42}$ オリゴマーは、運動・感覚・情動機能には影響を与えずに文脈学習機能を障害した。さらに、恐怖条件付け課題、社会性認識課題、物体認識課題など広範な海馬依存性学習課題の障害も引き起こす事が判明した。また、文脈学習を行なった個体ではCA1錐体細胞における閾電流の低下と異常興奮を引き起こし、持続性ナトリウム電流 (INaP) 遮断薬のリルゾールは、 $A\beta_{1-42}$ オリゴマー誘発性過興奮を用量依存的に減少させ、正常化する事が判明した。不溶性アミロイド沈着を検出するコンゴレッド染色では、CA1錐体ニューロンの標識が確認された。一方、可溶性 $A\beta_{1-42}$ を検出するLecanemabを用いた免疫組織化学では、標的領域における錐体細胞および非錐体細胞の両方の免疫反応性が明らかになった。

本研究から、 $A\beta_{1-42}$ オリゴマーの単回microinjectionは、局所的なアミロイド沈着を形成させ、錐体細胞やグリア細胞にLecanemab陽性クラスターを形成し、CA1錐体細胞の異常興奮を学習依存的に誘発する事が判明した。今回、INaP遮断薬のリルゾールは、学習依存的なCA1錐体細胞の異常興奮を正常化したが、後の研究から、リルゾールの両側海馬microinjectionは、運動・感覚・情動機能には影響せず恐怖条件付け課題、社会性認識課題、物体認識課題など広範な海馬依存性学習の障害を、個体レベルでも正常化できる事が判明した。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和8年 2月 27日

報告番号	医博甲第 1745号	氏名	Min Kaung Wint Mon
論文審査担当者	主査教授	中森 雅之	
	副査教授	小西 博之	
	副査教授	美津島 大	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Adverse effects of A β ₁₋₄₂ oligomers: impaired contextual memory and altered intrinsic properties of CA1 pyramidal neurons (A β ₁₋₄₂ オリゴマーの有害作用: 文脈記憶障害および海馬CA1錐体細胞における固有特性の変化)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Adverse effects of A β ₁₋₄₂ oligomers: impaired contextual memory and altered intrinsic properties of CA1 pyramidal neurons (A β ₁₋₄₂ オリゴマーの有害作用: 文脈記憶障害および海馬CA1錐体細胞における固有特性の変化)			
掲載雑誌名 <i>Biomolecules</i>			
第 14 巻 第 11 号 P. 1425 (2024年11月 掲載・掲載予定)			
著者 (全員を記載)			
Min-Kaung-Wint-Mon, Kida H, Kanehisa I, Kurose M, Ishikawa J, Sakimoto Y, Paw-Min-Thein-Oo, Kimura R, Mitsushima D.			
(論文審査の要旨)			
Amyloid β₁₋₄₂ オリゴマー(Aβ₁₋₄₂ oligomer)は、アルツハイマー病における主要な神経毒性因子である。ニューロンにおける過剰興奮や病態生理的イベントを誘発し、神経ネットワーク活動を攪乱に起因する認知機能障害の基盤となる。興奮性シナプスや可塑性に対する有害作用は広く研究されてきたが、認知障害を誘発する神経細胞の異常興奮については解明途上であり、その拮抗分子は不明であった。 本研究では、雄性ラットの背側CA1領域に、Aβ₁₋₄₂ oligomer、Aβ₁₂₋₁ oligomer、vehicleいずれかを微量注入した。1週間後に行動解析を実施し、スライスパッチクランプ法によるニューロンの固有特性解析と免疫組織学的解析を行った。結果、Aβ₁₋₄₂ は、運動・感覚・情動機能には影響を与えずに文脈学習機能を障害した。さらに、恐怖条件付け課題、社会性認識課題、物体認識課題など広範な海馬依存性学習課題の障害する事が判明した。また、文脈学習を行なった個体でCA1錐体細胞における閾電流の低下と異常興奮を引き起こす事が判明した。一方、持続性ナトリウム電流(INaP)遮断薬のリルゾール(riluzole)は、Aβ₁₋₄₂ 誘発性過興奮を用量依存的に減少させ、正常化する事が判明した。Aβ₁₋₄₂ の微量注入は、局所的にアミロイド沈着を形成し、錐体細胞やグリア細胞にLecanemab陽性のAβ₁₋₄₂ oligomerクラスターを形成した。 申請者による後続論文で、riluzoleの両側海馬への微量注入は、個体レベルでも改善効果を発揮し、運動・感覚・情動機能には影響せず、上記の広範な海馬依存性学習障害を正常化できる事が判明した。さらに、riluzoleは個体別の学習能力に負の相関関係があるAβ陽性ニューロン数を減少させた。CD11b関連の認識およびリソソーム処理の増強と並行して、アストロサイトおよびミクログリアとAβの結合を増加させた。また、Aβ誘導性のニューロンアポトーシス、樹状突起変性、および背側CA1サブレイヤーにおける樹状突起棘の消失を減弱させ、ミクログリアによる補体依存性シナプス除去を制限した。riluzoleはグリア細胞の動員と活性化を抑制せず、形態学的リモデリングを促進し、アストロサイトとミクログリア細胞の両方を神経保護に関連する表現型へと変化させる事が判明した。 以上により、学位論文として価値あるものと認めた。			