

氏 名	小 野 公 司
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 7 6 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成27年2月13日
論 文 題 目	皮膚限局性アミロイドーシスにおけるガレクチン-7 のアミロイド原性に関する研究
審査担当専門委員	(主査) 山 梨 大 学 教 授 島 田 眞 路 東 京 大 学 教 授 岩 本 愛 吉 大学評価・学位授与機構 教 授 中 原 一 彦

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は皮膚限局性アミロイドーシス (primary localized cutaneous amyloidosis : PLCA) の発症機序について詳細に研究したものである。

PLCA の主要構成成分はケラチノサイトからのケラチンとされていたが、著者らはガレクチン7が重要な構成成分であることを発見した。(Experimental Dermatology 2013)

今回さらにその知見を発展させ、ガレクチン7分子由来のどのペプチドがアミロイドを生成するのかを、チオフラビンT蛍光染色法、電顕による線維形成能を指標に詳細に検討した。全長のガレクチン7はPH2.0でチオフラビンT蛍光は認めたが、アミロイド線維形成能は確認できなかった。そこでさまざまなフラグメントを人工合成しS3-S5フラグメント、S2-F1フラグメントがチオフラビン蛍光とともにアミロイド線維形成能を有することを見出した。さらにS3-S5ではS31-S67、F33-K65ペプチドが高アミロイド原性を有すること、またS2-F1ではB120-F136が同様の性質を示すことを明らかにした。

さらにプロテアーゼ消化断片を用いてアミロイド線維形成能を検討し、ガレクチン7をトリプシンで処理するとPH2.0でチオフラビンT蛍光、アミロイド線維形成が認められた。この反応は他のプロテアーゼ、カテプシンや、カスパーゼ3処理しても認められなかった。これらの知見はガレクチン7がPLCAのアミロイド前駆体タンパク質であること、ケラチノサイトに存在するカリクレインなどのトリプシン様酵素による限定的消化により、高アミロイド原性のフラグメントを生成している可能性を示唆している。この研究は、PLCAのアミロイド生成の機序にガレクチン7が重要な役割を果たしていることを示した点で極めて独創的であると確認された。

又、発表においても理路整然と説明がなされ、質疑応答についても的確に答えられたため、審査委員全員一致で合格と判定した。