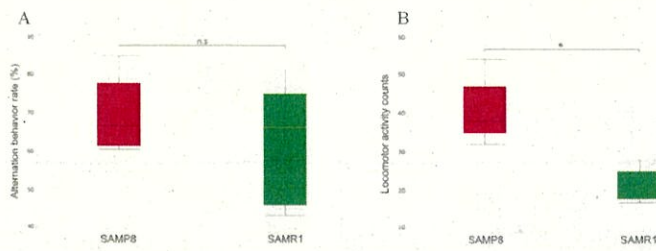


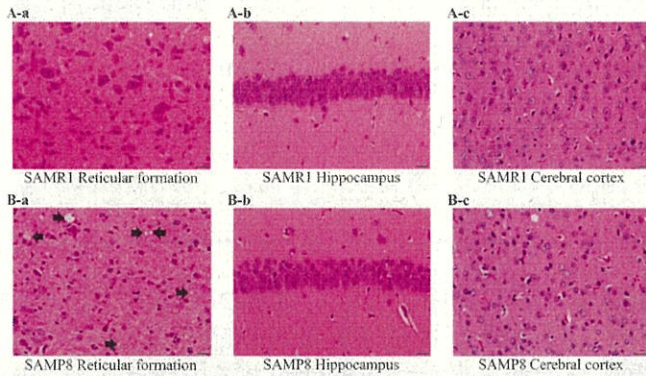
学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	19D713	氏名	川北 梨愛
論文題目	Age-related brainstem degeneration through microRNA modulation in mice		
<p>(論文要旨)</p> <p>【背景・目的】マイクロRNA (miRNA) はタンパク質をコードしない、短い一本鎖のRNA分子で、標的となるメッセンジャーRNA (mRNA) の翻訳の抑制や、標的を分解し、遺伝子発現を調節することが知られている。miRNAは脳に加齢性変化のメカニズムに重要な役割を果たす可能性があると考えられているが、詳細なメカニズムはまだ解明されていない。</p> <p>ヒトにおいて、リン酸化タウの病理学的変化が最も早く起こるのは、青斑核の神経細胞である。また sporadic Parkinson's diseaseでは、脳における初期の病理学的変化は、迷走神経の背側運動核に生じて、その後上行性に病変が進行することが報告されている。アルツハイマー病においてはBraak's stagingが提唱され、脳幹に早期から病理組織学的変化が起こり、上行性に病変が進行することが知られている。</p> <p>今回、我々は加齢性変化が初期からみられる解剖学的部位で脳幹に着目して、加速老化のモデルマウスであるSenescence accelerated mouse prone-8 (SAMP8) を用いて、脳組織の変性に先行するmiRNAの変化を検討した。</p> <p>【対象・方法】脳に加齢性変化の初期の段階である、生後5月齢のSAMP8と、対照群として同齢の Senescence accelerated mouse resistant-1 (SAMR1) を用いた。各群で6匹、計12匹のマウスを用いて、最初にY-mazeで空間作業記憶を評価し、その後sacrificeし、脳を取り出した。各群1匹の脳は、組織学的変化の評価に用いた。各群の残り5匹の脳は、海馬、脳幹、大脳皮質に分け、それぞれの部位でmiRNAプロファイリングを行った。両群の脳部位別におけるmiRNAの発現量を、venn図を用いて比較し、SAMP8の脳幹において、最も大きな発現量の変化を呈するmiRNAを選別した。</p> <p>【結果】空間作業記憶は、両群で差はなかった。SAMP8において、脳幹と他の部位のmiRNA発現量を比較し、脳幹において2つのupregulated miRNA (mmu-miR-491-5p, mmu-miR-764-5p)、2つのdownregulated miRNA (mmu-miR-30e-3p, mmu-miR-323-3p) を同定した。これらのmiRNAはSAMR1においては、脳部位別に発現量を比較しても、有意差を認めず、SAMP8でのみ変化が起こることが分かった。</p> <p>【結論】SAMP8の脳幹で組織変性が始まった初期の段階で、それぞれのmiRNAがupregulateあるいはdownregulateし、標的となる蛋白の誘導を開始している可能性がある。今回特定されたmiRNAは、神経細胞死や神経細胞の形成に関わるプロセスに関わることが報告されていた。これらのmiRNAの変化は、加齢に関連した脳の病理学的変化の初期段階における、分子学的な機序を解明することに繋がる可能性がある。</p>			

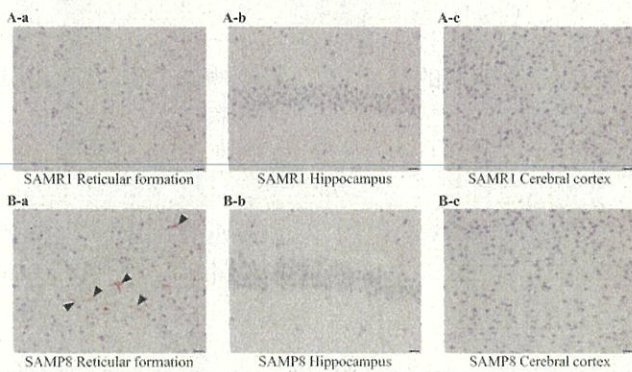
【Figure 1】



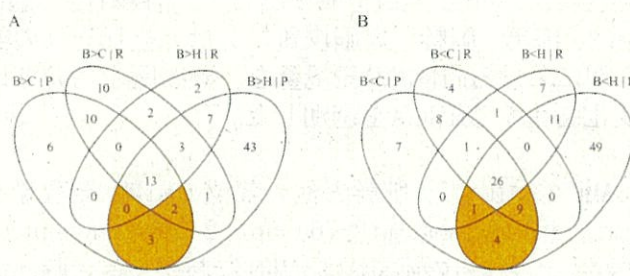
【Figure 2】 HE 染色



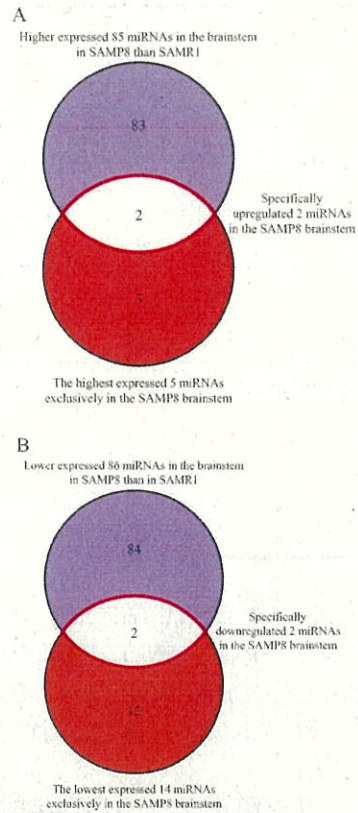
【Figure 3】 GFAP 免疫染色



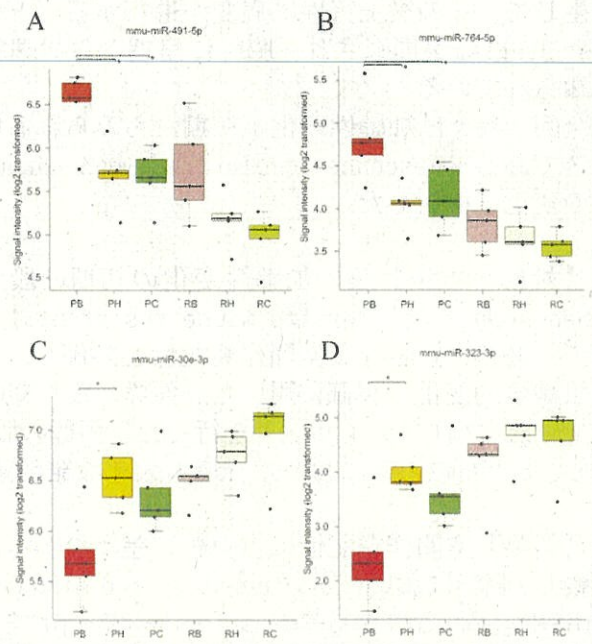
【Figure 4】



【Figure 5】



【Figure 6】



掲載誌名	Molecular Medicine Reports		第 28 卷, 第 146 号
(公表予定) 掲載年月	2023 年 8 月	出版社(等)名	Spandidos Publications
Peer Review	有		無

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。