

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	脳神経科学領域 神経病理学教育研究分野 今 智矢
指導教授氏名	若林孝一
論文審査担当者	主 査 今泉忠淳 副 査 黒瀬 顕 副 査 上野伸哉
<p>(論文題目) ALS-associated protein FIG4 is localized in Pick and Lewy bodies, and also neuronal nuclear inclusions, in polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases (ALS 関連タンパク質である FIG4 は、ピック小体、レヴィ小体およびポリグルタミン病と核内封入体病における核内封入体に局在する)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>Factor-Induced-Gene 4 (FIG4) は、エンドソーム・リソソーム系において細胞内小胞の移動に関与する脱リン酸化酵素である。FIG4 を欠失したげっ歯類では、神経細胞におけるリソソーム小胞の拡大や海綿状変性などが報告されている。また、FIG4 遺伝子の変異により Charcot-Marie-Tooth 病および家族性筋萎縮性側索硬化症 (ALS11) が発症することが知られている。神経系における FIG4 の発現は、げっ歯類では報告されている。しかしながら、これまで、ヒトの神経系に関する報告はない。</p> <p>そこで、申請者は、正常ヒトおよび、様々な神経変性疾患患者、計 74 例の剖検脳組織を用い、FIG4 タンパク質の発現・局在について免疫組織化学的検討を行った。その結果、正常の中樞神経系では、神経細胞の細胞質がびまん性に FIG4 陽性を示した。神経変性疾患では、ピック小体の 88.7%、脳幹型レヴィ小体の 88.9%、皮質型レヴィ小体の 45.3%、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の 19.5%、脊髄小脳変性症 3 型の核内封入体の 19.7%、核内封入体病の核内封入体の 28.6%が FIG4 陽性であった。また、マリネスコ小体や平野小体も FIG4 陽性であった。一方、TDP-43 proteinopathy に出現する神経細胞およびグリア細胞の封入体は、FIG4 陰性であった。これらのことから、FIG4 は、FIG4 陽性の封入体において、何らかの病態を反映している可能性が考えられた。</p> <p>本研究は、FIG4 タンパク質の、正常ヒト神経系における分布、および、ピック小体、レヴィ小体、ポリグルタミン病および核内封入体病の核内封入体での局在を、初めて明らかにした。その神経病理学的意義は大きく、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Neuropathology に掲載予定