

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 住友（松本） ルミネ

本研究はシヌクレイノパチーの発症におけるエピジェネティックメカニズムの関与を明らかにするために α -シヌクレイン遺伝子の DNA メチル化状態の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 293 細胞において、ドパミン存在下で α -シヌクレイン遺伝子 mRNA の発現は増加し、それとともに α -シヌクレイン遺伝子の一部の CpG 領域の DNA メチル化状態が低下することから、同領域の DNA メチル化状態が α -シヌクレイン遺伝子発現調節に関与している可能性が示唆された。

2. ドパミンによる α -シヌクレイン遺伝子の脱メチル化は、細胞障害をきたさない濃度で生じ、またドパミン受容体阻害薬存在下ではこの作用が阻害されたことから、ドパミンの細胞毒性による二次的な変化ではなく、受容体を介したメカニズムが推察された。

2. シヌクレイノパチー症例とコントロール症例の剖検脳での α -シヌクレイン遺伝子 CpG 領域のメチル化状態比較では、各群内でも個体差があることが明らかとなった。また、部位毎に比較をすると、前部帯状回・被殻では各群に差は認められなかったが、黒質ではパーキンソン病 3 症例で有意に低メチル化状態であったことから、疾患との関連が示唆された。

以上、本論文は培養細胞において α -シヌクレイン遺伝子メチル化状態を解析し、mRNA

発現量の変化と同期して DNA メチル化状態の変化する部位が存在することを示し、また剖検脳において α -シヌクレイン遺伝子 DNA メチル化状態の解析を行い、疾患群における変化を明らかにした。本研究はシヌクレイノパチーの発症解明において、DNA メチル化異常という観点から重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。