

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 562 号	氏名	山口 仁孝
学位審査委員	主 査 伊藤 敬 副 査 丹羽 正美 副 査 森 望		
論文審査の結果の要旨			
<p>1 研究目的の評価</p> <p>本研究では、プリオン感染時のプリオンタンパク質 (PrP) 構造変換におけるオクタペプチドリピート (OR) 領域の役割を明らかにするため、遺伝子改変マウスにプリオンを感染させ、潜伏期間、神経症状、病理学的変化等を野生型対照群と比較検討したもので、目的は十分に妥当である。</p> <p>2 研究手法に関する評価</p> <p>OR 領域のみを欠損した PrP<sup>ΔOR</sup> を発現する Tg (PrP<sup>ΔOR</sup>) / Prnp<sup>0/0</sup> マウスと野生型 (C57BL/6) マウスの脳内にスクレイパー由来プリオン (RML 株) を接種し、潜伏期を算出した。発症したマウスの脳と脊髄を採材し、免疫学的及び組織化学的解析を行った。さらにプリオン持続感染細胞 (N2aC24L1-3) に、各種変異 PrP 発現ベクターをリポフェクション法にて導入し、変異を有するプリオン蛋白の感染細胞内異常化を調べた。これらの研究手法は妥当である。</p> <p>3 解析・考察の評価</p> <p>上記手法で解析した結果、異常プリオンタンパク質 (PrP<sup>Sc</sup>) 蓄積量、免疫組織染色、感染価による評価で Tg (PrP<sup>ΔOR</sup>) / Prnp<sup>0/0</sup> マウスの病変は野生型マウスと比べて脳内では弱く、脊髄内では強く観察された。プリオン持続感染細胞を用いた解析により OR 領域より N 末端側の塩基性領域のリジン残基が PK 抵抗性への変換に重要であることを明らかにした。脳組織においては、OR 領域に作用する特異的因子があり、構造変換に影響を及ぼすことが示唆された。これらの結果はプリオン病予防と治療への貢献が大きく、今後の進展が大いに期待される。</p> <p>以上のように本論文はプリオン病研究に貢献するところが大きく、審査委員は全員一致で博士 (医学) の学位に値するものと判断した。</p>			