



Title	神経変性疾患におけるBassoon遺伝子変異に関する研究
Author(s)	田中, 大貴
Description	配架番号 : 2996
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16903号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16903
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99748
Type	doctoral thesis
File Information	TANAKA_Daiki_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 田中 大貴

	主査	教授	田中	真樹
審査担当者	副査	准教授	南場	研一
	副査	教授	神谷	温之

学 位 論 文 題 名

神経変性疾患における *Bassoon* 遺伝子変異に関する研究
(Studies on *Bassoon* gene mutation in neurodegenerative diseases)

脳神経内科で扱う神経変性疾患のうち、動作緩慢などのいわゆるパーキンソン症候群をきたすものは数多くある。臨床症状の多様さや、中枢神経病理を生前に確認できないことなどから、しばしば鑑別診断が困難となる。2018 年に矢部らによって進行性核上性麻痺 (PSP) 様のパーキンソン症候群をきたす一家系で *Bassoon* (*BSN*) 遺伝子の p. P3866A バリエントが同定され、これがタウオパチーを引き起こすことを確認した。この報告を端緒として行われた別の先行研究では、同バリエントによるタウオパチーがモデル動物において確認されている。学位申請者は、こうした背景を踏まえ、*BSN* バリエントがもたらす生理的变化について解明するため、ヒトで同定されたバリエントに相当する *Bsn* p. P3882A バリエントを有するノックインマウス (KI) を作成し、3 か月および 12 か月齢での行動および病理組織を野生型マウス (WT) と比較した。

審査では、まず副査の南場研一准教授より、申請者が作成したノックインマウスでは正常な *Bsn* タンパク質とバリエントを有する *Bsn* タンパク質の両方が発現されているのかという質問があり、申請者は、当該の遺伝子改変マウスがホモ接合体であるためバリエントの *Bsn* タンパク質のみが発現している旨を回答した。*Bsn* タンパク質の発現が具体的にどのように確認されているかという質問があり、申請者は、タンパク質レベルでは生化学的な解析が未施行であることを回答した。病理解析の結果で、3 か月齢においてチロシンヒドロキシラーゼ (TH) の発現が有意に亢進し、12 か月齢でその有意差が消失している理由について質問があり、申請者は、12 か月齢で TH 陽性ニューロンの脱落が生じていたことがその理由になる可能性があり、今後検索する予定である旨を回答した。さらに行動解析結果のグラフでホームケージ活動性テストの日別の解析結果に $p < 0.001$ との記載があることについても質問があり、日別での解析では有意差が生じたことを説明した。また、申請者が発表スライドにおいて用いた、*BSN* のバリエントにより生じる想定病態機序の図表を学位論文の本文に反映させるよう推奨いただき、申請者は修正する旨を回答した。

続いて、副査の神谷温之教授より、本研究において解析を実施したマウスの月齢が 3 か月と 12 か月である根拠について質問があり、申請者は、タンパク質発現などの根拠があるわけではなく、経過を観察するために行ったことを回答した。マウスの 12 か月齢の人間での対応年齢に関しても質問があり、申請者は厳密な換算は困難だがマウスの寿命が 24 か月程度であることから 40 代前後に相当すると推測されると回答した。また、*BSN* はシナプス

の足場蛋白であり、特定の神経領域に限られない発現をするのであればドパミンニューロンの関連する領域以外にも病変があるのではないかと、との質問があった。申請者は、BSN タンパク質は他の神経疾患においても関与が報告されており、ドパミンニューロン以外への関与も考えられるが、知る限り病態解明が未だなされておらず今後の課題になると回答した。さらに、BSN に関する研究の最終的なゴールとしてどのようなことが想定されるか質問があり、今後のさらなる病態の解明とヒト疾患の遺伝的診断マーカーとして利用できる可能性があることを回答した。また、研究で用いたノックインマウスの遺伝子型がホモ接合体である旨を学位論文の本文の方法欄に記載するよう指摘があり、申請者は記載することに同意した。

最後に、主査の田中真樹教授より、BSN は放出に関わるのに対し、TH はドパミン生成に関わるため、病理組織における 3 か月齢マウスの TH に対する免疫反応性亢進がそのままドパミン放出の過剰につながるのかどうかという質問があった。申請者は今回の実験系では生化学的なタンパク質レベルの検討を含む定量的な解析が未施行であり、今後の検討が必要である旨を回答した。また、学位論文の本文で示されている図表において、付されているアルファベットの太文字、小文字が統一されていないため修正するよう指摘があり、申請者は指摘部分に関して修正することを回答とした。さらに、ノックインマウスではタウ蓄積や神経変性の前に寿命が来てしまうのではないかと、との質問があり、申請者はその可能性はあり、今後過剰発現系を用いた先行研究の結果も踏まえてデータを解釈する必要があると回答した。

本研究はモデルマウスを作製し、*Bsn* バリエーションと神経変性病態との関連について行動解析と病理学的解析により検討を行ったものである。その結果、*Bsn* タンパク質の変化が神経変性病態を導く機序の一端が明らかになるとともに、今後検討すべきさらなる課題も明らかになった。審査委員一同は、これらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。