

Elevated Flotillin-1 in Saliva and Salivary Glands: A Novel Non-Invasive Biomarker in an Alzheimer's Disease Mouse Model

川上 惇

論文内容の要旨

近年、歯周病とアルツハイマー病（AD）の関連が報告されている。AD の診断には、侵襲的あるいは専門設備を必要とするため、非侵襲的かつ容易に検出可能なバイオマーカーの発見が AD 患者にとって、有益と考えられる。flotillin-1 はアミロイド前駆タンパク質の細胞内輸送とプロセッシングを調節し、amyloid beta 1-42 ($A\beta_{42}$) 凝集に関与するタンパク質である。flotillin-1 の濃度は、AD 患者の脳脊髄液と血清で低値を示すことが知られている。本研究では、非侵襲的に採取可能な唾液に着目し、唾液中の flotillin-1 が AD のバイオマーカーとして利用可能か検討した。実験には、AD モデルである amyloid precursor protein knock-in mice (APP-KI) と wild-type mice (WT) の 2 ヶ月齢および 9 ヶ月齢を用いた。唾液分泌量と唾液中総タンパク質濃度を測定し、唾液と唾液腺の flotillin-1, phosphorylated c-Jun N-terminal kinase (p-JNK), phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (p-ERK) を Western blotting 法、唾液腺の $A\beta_{42}$ を酵素免疫測定法 (ELISA) により分析し、以下の結果を得た。

1. 唾液分泌量と唾液中総タンパク質濃度は、すべての群間で有意差を認めなかった。
2. APP-KI 9 ヶ月齢の唾液と唾液腺では、APP-KI 2 ヶ月齢群、WT 2 ヶ月齢群および WT 9 ヶ月齢群と比較して flotillin-1 が有意に高い値を示した。
3. APP-KI 9 ヶ月齢群の唾液腺では、APP-KI 2 ヶ月齢群および WT 2 ヶ月齢群と比較して p-JNK が有意に高い値を示した。
4. APP-KI 9 ヶ月齢群の唾液腺では、APP-KI 2 ヶ月齢群、WT 2 ヶ月齢群および WT 9 ヶ月齢群と比較して p-ERK が有意に高い値を示した。
5. APP-KI 9 ヶ月齢群の唾液腺では、APP-KI 2 ヶ月齢群 と WT 2 ヶ月齢群および WT 9 ヶ月齢群と比較して $A\beta_{42}$ が有意に高い値を示した。

以上より、AD の唾液と唾液腺の flotillin-1 上昇には、唾液腺の $A\beta_{42}$ 蓄積と ERK シグナル伝達カスケードの活性化が関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、APP-KI および WT の唾液と唾液腺の flotillin-1 を比較検討したものである。その結果、唾液の flotillin-1 は、AD のバイオマーカーとなることが示唆された。

これらの知見は、認知症の診断に新たな可能性を示すものであり、歯学に寄与するところが多く、博士（歯学）の学位に値するものとして審査する。

主査 佐藤 義英
副査 田中 彰
副査 森田 貴雄

最終試験の結果の要旨

川上 惇に対する最終試験は、主査 佐藤 義英教授、副査 田中 彰教授、副査 森田 貴雄教授によって、主論文に関する事項を中心として口頭試問が行われ、優秀な成績をもって合格した。