

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

小島 香

主論文の題目
および
掲載・審査委員名

題 目 Axonal Protection via Modulation of the Amyloidogenic Pathway in Tumor Necrosis Factor-Induced Optic Neuropathy (TNF誘発視神経軸索障害におけるアミロイド産生経路の調節を介した軸索保護)

掲載誌 Investigative Ophthalmology & Visual Science 2012; 53:7675-7683

主査 木村 健二郎

副査 遊道 和雄

副査 柴垣 有吾

[論文の要旨・価値]

緑内障とアルツハイマー病(AD)の関連が示唆されている。ADの病態として、アミロイド前駆蛋白(APP)からアミロイドβ(Aβ)を産生する分解過程を調節するγセクレターゼの重要な構成因子であるプレセニリン(PS)が注目されている。一方、Tumor necrosis factor (TNF)が正常眼圧緑内障性視神経症に関連すると報告がある。そこで、TNF誘発視神経軸索障害モデルを用いて、視神経変性過程でのAPP分解におけるγセクレターゼの役割を検討した。8週齢雄性ラットの片眼にTNF10ng単独、あるいはTNF10ng+BMS(γセクレターゼ阻害薬)を硝子体注射した。注射2週間後に視神経を摘出した。本研究は動物実験委員会の承認を得ている。

(1) イムノブロット：TNF注射後、視神経においてp-PS1(リン酸化プレセニリン1)蛋白とGFAP蛋白(アストログリアのマーカー)が増加し、NF蛋白(ニューロンのマーカー)は減少した(p<0.05)。(2) 二重免疫染色：p-PS1は視神経アストログリアの核に局在した。p-PS1の発現はTNF投与で有意に増加した(p<0.05)。APPとp-PS1はグリア細胞内に共存していた。

(3) 免疫沈降法：APPの分解産物であるCTFβがTNF投与で減少し、BMS同時投与でその減少が抑制された(全てp<0.05)。(4) 視神経薄切切片の形態変化：TNF投与による軸索変性と軸索数減少が見られたが、BMS同時投与でこれらは有意に抑制された。

以上、視神経アストログリア細胞におけるPS1リン酸化がTNF誘発視神経軸索変性に重要な役割を果たしていることを示した。γセクレターゼ活性の抑制がTNF関連視神経軸索変性疾患の治療に有用である可能性が示したという点で学位論文に値すると考えられた。

[審査概要]

PCを用いた約20分のプレゼンテーションの後、約30分の質疑応答を行った。TNF注のモデルとしての妥当性、APP蛋白に対するTNFの影響、BMS蛋白の副作用、この病態におけるTNF阻害薬使用の可能性などの質問とディスカッションがなされた。申請者は概ね適切かつ十分に回答した。また、今後の研究の方向性も理解し、研究意欲も示した。英語読解力については、英語論文を和訳してもらうことで評価した。申請者は十分な専門的知識と研究推進能力を有し、研究意欲や人柄も良好と評価された。以上、申請者は学位授与に値すると判断した。

(最 終) 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

本研究に関する知識は十分であり、また研究に関連した専門知識も有すると判断した。

2) 研究能力

主体的に研究に関わり、研究デザイン、研究遂行、結果の解析および解釈を自ら行った。研究遂行能力を有すると判断した。

3) 発表能力

研究の背景、研究の概要、結果の解釈、結論、将来への展望など理路整然と分かりやすく発表した。質疑応答も専門領域のみならず関連領域についてもしっかりと応答した。十分な発表能力があると判断した。

4) 研究意欲

本研究の意義を十分理解し、主体的に研究を行った。また、本研究の結果をうけて、将来どのような研究が必要か、臨床に生かすためには何が必要か、など十分に理解した上で、積極的に研究を発展させて行きたいとの意欲を示した。

5) 態度・人柄

研究発表、質疑応答を通じて真摯な態度であり、誠実で礼儀正しい態度を貫いた。学位授与に値する人物であると判断した。