

## 論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

大山 慧

主論文の題目

および

掲載・審査委員名

題 目 A Peptide Profile of Amniotic Fluid in a Fetal Lamb Model of Gastroschisis (ヒツジ胎仔腹壁破裂モデル羊水のペプチドプロファイル)

掲載誌 Integrative Molecular Medicine 2014; 1: 67-72

主査 相馬 良直

副査 鈴木 直

副査 武半 優子

[論文の要旨・価値] 腹壁破裂(GS)は腹壁が欠損し腸管が体外に脱出した状態で出生する疾患で、腸管の炎症と浮腫を伴う。GSの羊水中に炎症性サイトカインであるIL-6とIL-8が増加しているとの報告があり、炎症への関与が推定されているが、その詳細は不明である。申請者らは胎生60日のヒツジ胎仔に外科的にGSを作成し、再度子宮に戻して妊娠を継続し満期で出産させるというヒツジGSモデルを用い、その羊水中のペプチドを網羅的に解析して対照群と比較する研究を行った。GSモデルは4頭作成したが1頭は自然閉鎖していたため、残りの3頭と正常コントロール4頭を比較した。羊水中に検出された77個のペプチドのうち、両群間でイオン強度に有意差があったものが12個あり、GS群で増加していたものが9個、減少していたものが3個であった。この12個のペプチドのうち同定しえたものはannexin 7 (ANX7)、nuclear pore glycoprotein p62 (NUP62)、ubiquitin fusion degradation protein 1 homologの3個であり、すべてGS群で上昇していた。検出されたヒツジANX7ペプチドに相当するヒトANX7合成ペプチドのヒト中皮細胞に対する作用を調べたところ、IL-1Ra、sICAM-1、IL-27の産生低下がみられ、これら抗炎症性のサイトカインの減少が腸管の炎症に関与している可能性が示唆された。本研究はモデル動物の羊水のペプチドプロファイルを調べ、GSにおいて腸管の炎症が起こるメカニズムに迫ったもので、医学的に価値が高いと思われた。

[審査概要] 審査は北川指導教授はじめ10名程度の陪席者のもと、主査および副査2人によって行われた。PCを用いて約20分間、本研究についての発表が行われ、続いて約30分間の質疑応答が行われた。1)この疾患では羊水中のIL-6、IL-8、マクロファージが上昇していることが知られているが、この実験系ではそれらは上昇していたか、2)コントロールとしてsham operationを置くべきではないか、3)すべての蛋白ではなくペプチドのみの解析としたのはなぜか、4)中皮細胞の実験で、合成ペプチドの400 nmol/mlという濃度と48時間という刺激時間が適切かどうか検討したか、5)同定できなかった9個のペプチドを同定する別の方法はないか、6)有意に多かったNUP62の作用については調べなかったのか、などの質問がなされたが、大山君は真摯な態度で応答し、おおむね満足すべき回答がなされた。

## 最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 申請者は本研究の目的、意義、内容についてよく理解しており、十分な専門的知識と研究能力を有すると判断した。発表はよく整理されて分かりやすく、十分な発表能力があると判断した。英語読解力については、参考文献の一つの一部をその場で和訳してもらうことで評価し、十分な英語読解力があると評価した。以上より申請者は、十分な専門知識と研究遂行能力を持ち、その人柄も含め、学位授与に値する人物であると判断した。