

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

長田 洋資

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

題目 出生前グルココルチコイド投与による胎仔心筋肥大における Akt1 および c-Myc の関与

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2015 ; 43:183-192

主査 熊井 俊夫

副査 鈴木 真奈絵

副査 戸澤 晃子

[論文の要旨・価値] 臨床的に早産が予想される妊娠母体に出生前にグルココルチコイド(GC)を投与して胎児の成熟を促す治療が行われる。以前、申請者らはラットを用いた研究で出生前 GC 投与により胎児の心筋断面積の増大や心筋収縮関連蛋白発現の増加がみられることを報告してきた。しかしながらこの出生前 GC 投与による心筋断面積増大の分子メカニズムは明らかではない。そこで申請者らは細胞増殖、細胞周期、蛋白合成などを制御するシグナル伝達物質 Akt に着目し、出生前 GC 投与による影響を調べた。8 週齢の Wistar 系妊娠ラットの胎生 17 日、19 日からデキサメタゾン(DEX)0.5、1.0、2.0 mg/kg を 2 日間投与し、胎生 19 日、21 日に帝王切開で児を取り出し心臓を摘出した。また胎生 20 日から DEX を 2 日間投与し、自然分娩で出生した日齢 1 日の児の心臓も取り出した。蛋白発現は免疫染色法およびウエスタンブロット法で検討した。本研究は本学実験動物委員会の承認を得て行った。DEX は胎生 19 日、21 日で用量依存的に Akt 蛋白発現を増大した。一方で日齢 1 日では Akt 蛋白発現に対する DEX の影響は見られなかった。Akt の下流にある c-Myc は心筋細胞において細胞の分化、増殖に関与していることが知られている。そこで c-Myc 蛋白発現に対する DEX の影響を調べたところ、DEX は胎生 19 日、21 日、日齢 1 日ともに用量依存的に c-Myc 蛋白発現が増大し、その程度は胎生 19 日が最も大きかった。本研究は出生前 GC 投与による心筋断面積増大の分子メカニズムを明らかにした論文で、出生前 GC 治療の分野で価値のある研究であるため学位に値すると判断した。

[審査概要] 審査は主査、副査および 6 名の陪席のもと行われた、PC によるプレゼンテーションの後、質疑応答が行われた。審査のなかでは 1. Akt1 に着目した理由、2. 臨床ではサーファクタントをどのように用いているか、3. 臨床で用いられている GC の投与量との妥当性、4. 心筋細胞の増殖はどうなっているか、5. 未熟児の心臓の機能は見えていないのか、など多岐にわたる質問が出され、申請書はおおむね的確に回答した。

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] 全体を通じ申請者は本研究に関する幅広い知識を有しており、専門的知識を有すると判断した。パワーポイントを用い大変わかりやすく構成された発表であった。質疑応答も専門領域のみならず周辺領域についても応答し十分な発表能力があると判断した。研究発表、質疑応答を通じて真摯な態度に終始し、誠実で礼儀正しく、学位授与に値する人物であると判断した。さらに本論文発表後も研究を続け、新たなデータも出していることから強い研究意欲を感じた。英語は申請者が引用文献に用いた文献についてその場で箇所を指定し、訳してもらうことで評価し十分な語学力を有すると判断した。