

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

佐瀬 佳奈

主論文の題目

および

掲載誌・審査委員

題 目 Axonal Protection by Short-term Hyperglycemia with Involvement of Autophagy in TNF-induced Optic Nerve Degeneration

(TNF 誘発視神経障害における短期高血糖による軸索保護とオートファジー)

掲載誌 Frontiers in Cellular Neuroscience 2015; 9: 425

主査 田中 逸

副査 熊井 俊夫

副査 永井 義夫

[論文の要旨・価値] 緑内障は日本人失明第一位の疾患で有病率は 5.0%と推計されている。従来から緑内障は糖尿病の合併症の一つと考えられてきたが、一方で糖尿病がその発症に防衛的に働く可能性を示唆する疫学研究や実験的高眼圧緑内障モデルでは短期間高血糖が視神経軸索の変性に防衛的に作用するとの報告もあり、糖尿病と緑内障の関係はいまだ不明な点が多い。申請者らは以前からオートファジーの活性化が軸索障害を抑制することを見出しており、本研究では短期間の高血糖状態がオートファジーの活性化を誘発して軸索障害に保護的に作用するか否かを、TNF 誘発視神経軸索障害モデルを用いて検討を行った。8 週齢雄性 Wister ラットに膵β細胞を障害するストレプトゾトシン 60mg/kg を腹腔内注射した高血糖(HG)群と生理食塩水を用いた正常血糖(NG)群を作成し、腹腔内注射 4 日後に右眼に TNF 10ng、左眼にリン酸緩衝液(PBS)を硝子体内注射した。さらに HG 群にはオートファジー抑制薬の 3-メチルアデニン(3-MA)と TNF を同時投与する群を作成した。2 週後に光顕で観察した NG 群の軸索数は TNF 投与により PBS に比して 35%の減少を認めた。HG 群ではこの減少が 85%抑制されたが、3-MA 同時投与群ではこの効果は認められなかった。オートファゴソーム形成の指標蛋白(LC3-II)のウェスタンブロットでは TNF、PBS 投与のいずれも HG 群で増加したが、3-MA 同時投与群では変化はなかった。また電顕で計測したオートファゴソーム数も HG 群で増加していた。オートファジーにより分解される指標蛋白の p62 のウェスタンブロットは NG 群の TNF 投与で増加したが、HG 群では増加が抑制され、3-MA 同時投与群ではこの抑制は認められなかった。以上の結果は短期間の高血糖状態がオートファジーを促進すること、これが TNF 誘発性軸索障害に対して保護的に作用することを示している。本研究は高血糖とオートファジーの関係、短期間の高血糖状態が組織障害ではなく組織保護的に作用する可能性を示したものであり、緑内障の発症機序や糖尿病との関わり、治療法の開発などに関する今後の研究の進展に大いに寄与するものと判断された。

[審査概要] 審査は主査と副査に 2 名の陪席者を加えて平成 28 年 9 月 30 日に開催された。PC による 20 分の発表は形態写真とイラストを組み合わせ、理解しやすいよう工夫された内容であった。その後 40 分間の質疑応答が行われたが、高血糖でオートファジーが活性化される機序は何か、得られた結果は高血糖に加えてインスリン欠乏の影響もあるのではないかと、高血糖・高インスリンモデルではどうなるのか、高血糖が長期間持続するとオートファジーはむしろ低下するのか、それが緑内障の発症に関与するのではないかと、など多くの質問に対して申請者はおおむね的確に解答し、今後の研究の方向性についても明快な考えを述べた。

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] 英語審査は文献の一部を訳させ、十分な英語読解力があることを確認した。審査全体を通して専門的知識と研究遂行能力の高いことがうかがえ、発表態度と人柄にも好感がもてた。以上から申請者の佐瀬佳奈君は学位授与に値すると考えられた。