

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

山下 佑介

主論文の題目
および

掲載・共著者名
(申請者以外の氏名)

題目 非定型抗精神病薬アリピプラゾールの神経細胞に対する抗酸化作用

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2017; 45: (印刷中)

主査 北岡 康史

副査 信岡 祐彦

副査 鈴木 真奈絵

[論文の要旨・価値]

酸化ストレスは統合失調症を含む様々な神経疾患の病態に関与することが示唆されている。現在統合失調症に対する薬物治療は非定型抗精神病薬が優先的に使用されているが、神経細胞に対する作用は未解明な部分が多い。本研究では非定型抗精神病薬であるアリピプラゾールの神経細胞に対する作用を明らかにするため、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いて、液体クロマトグラフ質量分析によるショットガンプロテオミクス解析を行った。その結果、アリピプラゾール非添加群では同定されず添加群でのみ同定された蛋白の中に、抗酸化酵素である peroxiredoxin(Prx)1 と 6 が確認された。そこでこれらの蛋白の発現量の変化をウエスタンブロット法で検討した。Prx6 はコントロール群に比して、アリピプラゾール添加群で有意に上昇していたが、Prx1 は有意な変化を認めなかった。さらに他の抗酸化作用の因子である catalase、GPx、superoxide dismutase(SOD)1 と 2 についてもウエスタンブロットを行った。これらの中で SOD1 のみアリピプラゾールにより有意に上昇していた。SOD1 はスーパーオキシドアニオンを H_2O_2 に変化させ、Prx6 は H_2O_2 を消去するため、アリピプラゾールはこの 2 段階で抗酸化作用を示す可能性を示唆した意義ある研究である。

[審査概要]

審査は平成 29 年 12 月 13 日に主査、副査及び数名の陪席者のもとで行われた。PC を用いた約 20 分のプレゼンテーションでは統合失調症の現在の治療の限界や非定型抗精神病薬の既存の薬理作用から抗酸化作用への可能性を示した。約 40 分の質疑応答ではプロテオミクスとウエスタンの結果の整合性、なぜ SH-SY5Y 細胞を使用したか、添加濃度の妥当性等について質問があったが、申請者は的確に回答し、プロテオミクスで得られた 14-3-3 についても今度研究したい旨、言及していた。

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]

プレゼンテーションの準備及び発表から研究発表能力は非常に高いと判断でき、質疑応答から当該領域の専門知識は豊富で、酸化ストレス関連の分子機序の知識も有していることが確認できた。英語読解力は引用文献の一部を和訳することで概ね問題ないと判断された。終始明快な応答で真摯な態度であり、学位授与に値すると判断された。