

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

塚原 千広

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 Axonal Protection by Tacrolimus with Inhibition of NFATc1 in TNF-Induced Optic Nerve Degeneration (TNF 誘発視神経変性モデルにおける NFATc1 阻害を介した他クロリムスの軸索保護効果)

掲載誌 Neurochemical Research 2019; 44: 1726-1735

主査 鈴木 真奈絵

副査 川畑 仁人

副査 長谷 都

[論文の要旨・価値] 緑内障は先進国で頻度が高く、失明へと至る疾患である。視神経の軸索変性が網膜神経節細胞死(RGC)に先行するという特徴がある。重症アレルギーに対する点眼薬タクロリムスは、高眼圧モデルにおいて RGC や視神経軸索の保護作用が報告されているが、その機序は不明である。タクロリムスの作用点はカルシニューリン(CaN)の阻害である。CaN は nuclear factor of activate T cells (NFATc)を脱リン酸化して核内に移行させ、転写調整を行う。本研究では TNF 誘発視神経変性モデルにて、タクロリムスが軸索変性を抑制するか、CaN/NFATc1 に影響を与えるかを検討した。8 週齢雄ラットに PBS, TNF, タクロリムスを硝子体注射した。3, 7, 14 日後に視神経を摘出し CaNA α 、NFATc1, TNF の発現をウェスタンブロットにて解析、7 日後の視神経を免疫染色にて GFAP と NFATc1 の局在を確認した。また 14 日後に軸索数を定量した。本研究は聖マリアンナ医科大学動物実験委員会の承認を得て施行した(1808004 号)。8 週齢雄ラットに PBS, TNF を硝子体注射し、3, 7, 14 日後に視神経を摘出して行ったウェスタンブロットの結果では、CaNA α 発現量の変化を認めなかったが、7 日後の NFATc1 の発現上昇を認め(p<0.05)、これはタクロリムスの同時投与で抑制された(p<0.05)。

[審査概要] 主査・副査と 1 名の陪席者の下で行われ、パワーポイントを用いた発表の後、質疑応答を行った。発表は、研究の背景や周辺知識も含め、理解しやすくまとめられていた。質疑応答では、1.、2.、3.、4. など、多岐に亘る質問がされたが、申請者は全ての質問にほぼ的確に回答した。

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] 申請者は、当該研究内容及び周辺知識を十分に理解しており、研究への意欲も高く専門的学識を有していると判断された。礼儀正しく誠実であり、発表・質問応答とも真摯な態度で臨んでいた。英文読解力は、参考論文の一部を和訳することにより評価し、優れた結果であった。以上より、学位授与に値すると判断された。