

**論 文 審 査 の 要 旨**

筆頭著者（学位申請者）氏名

藤田 直輝

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員

題 目 Pemafibrate Prevents Retinal Neuronal Cell Death in NMDA-induced Excitotoxicity via Inhibition of p-c-Jun Expression  
(ペマフィブラートによる p-c-Jun 抑制を介した NMDA 誘発網膜神経節細胞死に対する神経保護効果)

掲載誌 Molecular Biology Reports, 2021 ; 48 : 192-202

主査 山野 嘉久  
副査 山本 博幸  
副査 佐藤 知雄

[論文の要旨・価値]

<目的> 糖尿病性網膜症に対して、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) アゴニストであるフェノフィブラートの進行抑制効果が大規模臨床試験で報告されている。近年、フェノフィブラートと比較し安全性が高く、PPAR $\alpha$  に対する選択性が高いペマフィブラートが使用できるようになったが、その糖尿病性網膜症に対する効果は不明である。本研究では、NMDA (N-methyl-D-aspartate) 誘発網膜神経節細胞死モデルラットを用いて、ペマフィブラートの神経保護効果とその作用機構について検討した。

<方法> ラットの硝子体内に NMDA (左眼) あるいは生理食塩水 (右眼) を投与し、ペマフィブラート 2.5mg/日の経口投与の有無別に、1 週間後に網膜の神経節細胞数を計測した (n=5)。また NMDA 投与 12 時間後に網膜細胞のアポトーシスを TUNEL 染色で (n=5)、p-c-Jun 発現を Western Blot 法で評価し、さらに p-c-Jun 発現部位を免疫染色で検討した (n=5)。

<結果> 網膜中心部 (周辺部) の神経節細胞数は、ペマフィブラート非投与生理食塩水群にて 2963 (2072)/mm<sup>2</sup> であった。NMDA 投与環境では、ペマフィブラート非投与群 : 962 (752)/mm<sup>2</sup> に対し、ペマフィブラート投与群では 1350 (1106)/mm<sup>2</sup> で、ペマフィブラート投与による神経節細胞の減少抑制効果が認められた (中心部、周辺部共に P<0.05)。また TUNEL 染色でも、NMDA 投与下での網膜神経節細胞における TUNEL 陽性細胞数のペマフィブラート投与による減少効果が認められた (P<0.05)。網膜の Western-blot 解析では、NMDA 投与により p-c-Jun が増加し、ペマフィブラート投与による減少効果が認められた (P<0.05)。さらに TUNEL と p-c-Jun の二重免疫染色により、p-c-Jun の増加は TUNEL 陽性細胞にて確認された。

<考察> 本研究で、NMDA 誘発網膜神経節細胞死に対するペマフィブラートの全身投与による神経保護効果が示された。またその効果に p-c-Jun の増加抑制を介したアポトーシスの抑制が関与していることが示された。最近、糖尿病性網膜症モデルラットにおいてフェノフィブラートの網膜アポトーシス抑制効果が示されたことから、本研究結果は、ペマフィブラートが糖尿病性網膜症に対して有効である可能性を示唆する。

[審査概要]

審査は、約 20 分の発表と約 35 分の質疑応答ならびに約 5 分の英語読解力テストを実施した。発表内容はよくまとめられており、研究の背景や不明な点、研究仮説、方法、結果や考察にわたり、わかりやすい発表であった。質疑応答では、方法の詳細、結果の再現性、p-c-Jun に着目した理由、NMDA による神経細胞障害の機構、PPAR $\alpha$  の作用機構、今後の課題や発展性など、多岐にわたる質問があり概ね適切な回答が得られた。

**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]

測定方法やメカニズムに関する細かい質問にも適切に回答し、実際に苦勞して研究に取り組んだ様子がよく理解できた。質問に対しても適切に回答し、本領域に関する専門的知識を習得していると判断した。さらに研究への関心が高く十分な研究能力を獲得していると判断した。英語読解力は英文文献の一部を指定し、その場での音読・和訳により十分な能力があると判断した。また発表や質疑応答を通して誠実で礼儀正しく、真摯な態度に終始しており、学位授与に値する人物であると判断した。