

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	有菌 生吹
主論文の題目 および 掲載・審査委員名	題 目 Axonal Protection by Oral Nicotinamide Riboside Treatment with Upregulated AMPK Phosphorylation in a Rat Glaucomatous Degeneration Model（緑内障モデルラットにおけるニコチンアミドリボシド内服によるリン酸化 AMPK 上昇を介した軸索保護効果）
	掲載誌 Current Issues in Molecular Biology 2023; 45: 7097-7109
	主査 鈴木 真奈絵 副査 池森 敦子 副査 武半 優子
〔論文の要旨・価値〕 緑内障は、網膜神経節細胞(RGC)が軸索の変性を起点として障害され、不可逆性の視力障害を来す疾患である。高眼圧等が原因となるが、早期に発見し RGC 軸索保護を効果的に行うことが重要である。近年、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD⁺)の前駆体であるニコチンアミド(Nam)の視神経保護効果が報告され、また Nam と AMP 活性化プロテインキナーゼ(AMPK)経路の関与が示唆された。本研究では、別な NAD⁺の前駆体であるニコチンアミドリボシド(NR)の、高眼圧モデルラットにおける RGC 軸索保護効果と視神経のリン酸化 AMPK (p-AMPK)変化を検討した。高眼圧モデルは、8 週令雄ラットの前房に india ink を注射し、3 日後染色された線維柱帯にレーザーを照射し作製した (Day 0)。NR は Day 0 より 1000mg/kg/日を連日内服させた。聖マリアンナ医科大学動物実験委員会 (2108012 号、2208007 号)の承認を得て行った。高眼圧群 (n=6) 及び高眼圧+NR 群 (n=6) は NR 群 (n=6) 及び対照群 (n=6) に比較し、Day 7、14、21 で眼圧上昇が見られた (p<0.05)。Day 21 の視神経軸索数は、高眼圧群で対照群に比較し減少したが (p<0.0001)、高眼圧+NR 群では高眼圧群に比較し増加した (p<0.0001)。Day 21 の網膜神経線維の数も、高眼圧群で対照群に比較し減少したが (p<0.05)、高眼圧+NR 群では高眼圧群に比較し増加した (p<0.05)。Day 7 の網膜において、NR 群で対照群に比較し NAD⁺量が上昇していた (p<0.05)。Day 7 の視神経を WB で解析した所、対照群に比較し NR 群で、高眼圧群に対し高眼圧+NR 群で、AMPK またはβ-actin で補正した p-AMPK が上昇していた (p<0.05)。Day 7 の視神経の免疫染色では、対照群に比較し NR 群で p-AMPK の発現が増強し、p-AMPK 発現部位は neurofilament と一致していた。既報より、p-AMPK 上昇はオートファジーを誘導し、視神経保護に働く可能性を考察した。本研究は緑内障の早期治療として NR 内服の有用性を示唆した、価値の高い論文と考えられた。	
〔審査概要〕 主査・副査と指導教授を含む陪席者数名に対し、約 20 分の発表がされた。背景として、緑内障モデル、各 NAD⁺関連分子の構造とそれらの変換酵素、NAD⁺による神経保護の報告等の解説が盛り込まれ、分かり易く準備されていた。Nam に比較した NR の利点、各実験方法の詳細、NAD⁺上昇が p-AMPK 上昇をもたらす分子機構、今後の研究展望等、多様な質問がされたが、申請者は概ね的確に回答した。	
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〕 英語試験は、参考論文の一部をほぼ正確に和訳出来た。十分な専門知識を持ち、全ての実験を自身で行っていた。態度・人柄とも誠実であった。	