

氏名	佐藤恒太
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4908 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Impaired response of hypoxic sensor protein HIF-1 α and its downstream proteins in the spinal motor neurons of ALS model mice (ALSモデルマウスにおける低酸素ストレスセンサーHIF-1 α とその下流蛋白の異常反応)
--------	---

論文審査委員	教授 筒井 公子 教授 鵜殿 平一郎 准教授 浅沼 幹人
--------	------------------------------

学位論文内容の要旨

〔目的〕 G93A 変異を有するヒト SOD1 遺伝子を導入したマウスは筋萎縮性側索硬化症 (ALS) のモデルマウスであるが、その病態については十分には解明されていない。一方で我々は ALS モデルマウスでは神経症状の発現に先立って脊髄の血流低下とグルコース代謝の亢進 (血流・代謝のアンカップリング) を示した。低酸素ストレスセンサーである HIF-1 α は、低酸素ストレス下では細胞内濃度が低下し、最終的には低酸素ストレスに対して細胞保護的に作用する各種の蛋白 (VEGF、HO-1、EPO) の発現を促進すると考えられている。そこで我々は酸素ストレスセンサー蛋白である HIF-1 α およびその下流蛋白である VEGF、HO-1、EPO について ALS モデルマウスの脊髄での検討を行い、野生型のマウスとの比較検討を行った。

〔方法〕 ALS モデルマウスとして SOD1 (G93A 変異) トランスジェニック (Tg) マウスおよびコントロールとして同週同腹子の野生型 (WT) を用いた。Tg マウスは 10 週齢を ALS 発症前モデル、14 週を発症初期モデル、18 週を ALS 末期モデルとした。各固体から採取した腰髄の切片を作成し、免疫組織染色を行い、HIF-1 α 、VEGF、HO-1、EPO の発現量を検討した。また腰髄でのウェスタンブロット解析を行い、発現量の変化を調べた。

〔結果および考察〕 HIF-1 α は WT マウスに比べて Tg マウスでは強染性で、大型運動ニューロンでの発現数は病期が進むに連れて有意に増加していた。HIF-1 α は Tg マウスでは GFAP および Iba-1 と二重陽性となる細胞が晩期で有意に増加していた。VEGF と HO-1 はグリア細胞では発症晩期に有意な増加がみられた。一方で、EPO は、グリア様細胞においては晩期の Tg において、陽性グリア様細胞の有意な減少を認めた。HIF-1 α は運動ニューロンでも反応がみられていたがむしろグリア様細胞での反応が強く、その下流蛋白も反応がグリア様細胞で強く、しかも晩期である 18 週まで反応が乏しかった。

〔結論〕 これらの結果から、ALS モデルマウスにおいては、低酸素ストレスに対する神経細胞保護作用を示す HIF-1 α の機能障害が、潜在的に ALS の発症に関連していると示唆される。

論文審査結果の要旨

本研究は、SOD1 遺伝子に変異を導入した ALS モデルマウスの脊髄における低酸素ストレスセンサータンパク質 HIF-1 α 、および HIF-1 α により転写が活性化されるタンパク質 VEGF、HO-1、EPO の発現を解析したものである。ALS 発症前モデルとして 10 週齢、発症初期モデルとして 14 週齢、ALS 末期モデルとして 18 週齢マウスの腰髄における各タンパク質の発現を免疫組織染色とウェスタンブロットで比較した。HIF-1 α を発現している細胞数は、ALS モデルマウスでは病期の進行とともに大型運動ニューロンで増加した。また、GFAP あるいは Iba-1 と二重陽性となる細胞も晩期で増加していた。HIF-1 α の下流タンパク質である VEGF と HO-1 はグリア細胞で発症晩期に増加がみられたが、EPO は逆に減少していた。これらの結果は、ALS モデルマウスの運動ニューロンでは低酸素ストレスセンサーの HIF-1 α の増加により転写が活性化されるはずの VEGF、HO-1 および EPO の増加が起こっていないことを示唆するもので、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。