

氏 名	梁 雪云
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 4 0 4 号
学位授与年月日	平成 2 5 年 3 月 2 1 日
審 査 委 員	主査 教授 並河 徹
	副査 教授 森田 栄伸
	副査 教授 松本 健一

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

神経細胞のアポトーシスは、種々の神経変性疾患や脳梗塞後の神経死に関与しており、その機序を解明し予防することは臨床的にも重要な課題である。ataxia and male sterility (AMS) mice は、*Nna1* 遺伝子の欠損により、Purkinje 細胞がアポトーシスによって生後 6 週でほぼ完全に脱落することで小脳失調症を生ずるマウスであり、*Nna1* 蛋白が神経細胞のアポトーシス制御に重要な役割をしていることを示唆している。このことから申請者は、AMS が脳梗塞時の遅発性神経細胞死の予防法解明のためのモデルとなると考え、一連の実験を行った。AMS と野生型マウス (WT) を用いて、両側頸動脈を 10 分間結紮することで大脳全体の虚血再還流を起こす実験を行い、その後、1, 3, 7, 28 日目に海馬 CA1 領域の神経細胞数、アポトーシスを来した神経細胞数、アポトーシスに関連する蛋白である Bcl-2, Bax, active Bax のレベル、活性化グリアの数、酸化ストレスマーカーと抗酸化ストレス蛋白のレベルを、組織学的検索、Western blotting、RT-PCR、ELISA などの手法を用いて検討した。その結果、AMS では WT に比べて多くの神経細胞でアポトーシスが起こり、それに先行して active Bax レベル、酸化ストレスマーカーが WT より有意に上昇すること、また、抗酸化蛋白のレベルは有意に低いままであることが明らかになった。これは、*Nna1* が欠損することで神経細胞内の酸化ストレス抑制作用が減弱し、その結果 Bax 活性化を介してアポトーシスが起こることを示唆しており、*Nna1* の生理的役割の解明に有用な手がかりとなる学術的価値の高い知見である。