

氏名	塩手美冬
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 2993 号
学位授与の日付	平成17年6月30日
学位授与の要件	医学研究科内科系神経内科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Reduction of a VEGF Receptor, Flk-1, by Antisense Oligonucleotides Induces Motor Neuron Death in Rat Spinal Cord Exposed to Hypoxia (アンチセンスオリゴヌクレオチドによるVEGFレセプター Flk-1の減少が低酸素下でラット脊髄運動ニューロン死を引き起こす)
論文審査委員	教授 筒井公子 教授 小川紀雄 助教授 富澤一仁

学位論文内容の要旨

血管内皮増殖因子 (VEGF)は in vitro で VEGF レセプターのひとつである Flk-1 を介して神経栄養因子として働くことが報告されている。本研究ではラット脊髄腔内に Flk-1 レセプターのアンチセンスオリゴヌクレオチド(ODNs)を投与することにより Flk-1 レセプターの発現を阻害して、脊髄運動ニューロンが減少するかどうか検討を行った。まず ODNs 脊髄腔内投与を1週間行い腰髄での Flk-1 発現を阻害しておいた。Flk-1 レセプター発現の減少だけでは運動ニューロン死はみられないことを確認した上で、1週間の12%低酸素刺激を加えた群で検討したところ、運動ニューロンは変性脱落し、対照の50%程度に減少した。また、生存シグナル pAKT, pERK の発現は、ODNs 非投与群では低酸素負荷により増加するが、ODNs 投与群では発現は著明に抑制されていた。以上より、低酸素下では VEGF による Flk-1 を介する生存シグナルのカスケードが運動ニューロンの生存に大きく関与しており、VEGF の働きがブロックされた状態では生存シグナル蛋白の発現亢進が起こらず、そのため低酸素に対する運動ニューロンの脆弱性が生じる可能性が示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、アンチセンスオリゴヌクレオチドで腰髄運動ニューロンの Flk-1 の発現を抑制し、低酸素下における運動ニューロンの生存に対する影響を調べた研究である。In vitro の実験では血管内皮増殖因子 (VEGF) が Flk-1 を介して神経栄養因子として働くことが既に報告されており、in vivo でも同様の働きがあるかどうかをラット脊髄腔内に Flk-1 のアンチセンスオリゴを持続注入し、Flk-1 の発現を阻害することにより検証した。低酸素刺激により、腰髄運動ニューロンの変性脱落は対照群に比べ著しく、ニューロン数が50%程度に減少した。生存シグナル pAKT, pERK も発現が著明に抑制された。従って、低酸素下では VEGF による Flk-1 を介する生存シグナルのカスケードが運動ニューロンの生存に大きく関与していることが明らかとなり、重要な知見を得たものとして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。