

氏名	奈良井恒
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 3078 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Prevention of Spinal Motor Neuron Death by Insulin-Like Growth Factor-1 Associating With the Signal Transduction Systems in SOD ^{G93A} Transgenic Mice (SOD ^{G93A} 遺伝子導入マウスにおけるインスリン様成長因子-1による脊髄運動ニューロン死の抑制とシグナル伝達経路)
論文審査委員	教授 筒井 公子 教授 伊達 勲 助教授 氏家 寛

学位論文内容の要旨

IGF-1 を ALS のモデルである変異 SOD^{G93A} マウスのくも膜下腔に投与し、運動ニューロンの保護効果を検討すると同時に作用機序の解明を目的とする。

140 日齢のメス SOD^{G93A} 変異マウスのくも膜下腔へカテーテルを挿入し、IGF-1 を高用量群(1mg/kg/day)、低用量群(100 μg/kg/day)の二群に分け投与し、コントロールには人工髄液を用いた。100 日間投与後腰髄を採取し、脊髄運動ニューロンについて Nissl 染色及び、抗 IGF-1Rβ 抗体、抗 IRS-1 抗体にて免疫組織化学染色を行った。

IGF-1 投与群では脊髄前角の残存運動ニューロン数は投与量に応じて増加していた。抗 IGF-1Rβ 抗体及び抗 IRS-1 抗体の抗体陽性細胞数と残存運動ニューロン数の比をとるとコントロール群では陽性率の上昇が認められ、IGF-1 治療群では投与量に比例して陽性率の低下が認められた。

IGF-1 治療によって、受容体とその主要なシグナル伝達物質である IRS-1 を介して運動ニューロン死を防ぐ可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、ALS のモデル動物である変異 SOD^{G93A} マウスのくも膜下腔に IGF-1 を投与し、運動ニューロンの保護効果とその作用機序を検討したものである。140 日齢のメス変異 SOD^{G93A} マウスのくも膜下腔へカテーテルを挿入し、IGF-1 を 100 日間投与したところ、腰髄の脊髄前角運動ニューロンはコントロール(人口髄液投与)に対して投与量に応じて残存ニューロン数が増加していた。IGF-1 受容体の2つのサブユニットのうち、チロシンキナーゼドメインをもつβサブユニットを発現する脊髄前角運動ニューロンを抗 IGF-1Rβ 抗体陽性細胞として検出し、IGF-1 投与の影響を調べたところ、投与量に依存して陽性細胞の減少が認められた。IGF-1Rβ によりリン酸化されるインスリン受容体基質-1 (IRS-1) も、特異抗体を用いた免疫組織化学染色により、IGF-1 投与量に比例して染色陽性の脊髄前角運動ニューロンの減少がみられることが示された。これらの研究結果から、IGF-1 治療により、IGF-1 受容体とその主要なシグナル伝達物質である IRS-1 が影響を受けることが明らかになった。

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。