

論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号 | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 伴 | 紀 充 |
|---|-------|---------|---------|--------|-------------|
| 論文審査担当者 | 主 査 | 眼科学 | 坪 田 一 男 | | |
| | 解剖学 | 仲 嶋 一 範 | | 内科学 | 伊 藤 裕 |
| | 薬理学 | 安 井 正 人 | | | |
| 学力確認担当者： | | | | 審査委員長： | 仲嶋 一範 |
| | | | | 試問日： | 平成30年 1月12日 |
| (論文審査の要旨) | | | | | |
| 論文題名：Neuroprotective role of retinal SIRT3 against acute photo-stress (網膜におけるSIRT3の急性光障害に対する神経保護効果) | | | | | |
| <p>サーチュイン (SIRT) はNAD依存性脱アセチル化酵素であり、SIRT3はミトコンドリアに局在し、代謝調節および活性酸素 (reactive oxygen species: ROS) の抑制に重要な働きを有している。本研究ではSIRT3ノックアウト (KO) マウスおよび視細胞由来の661W細胞によるSIRT3ノックダウンモデルを用いて、網膜におけるSIRT3の機能について解析を行った。急性光障害モデルにおいてSIRT3KOマウス網膜は野生型と比較して有意なROSの上昇を認め、また網膜厚の減少および網膜機能の低下を認めた。また、SOD2の脱アセチル化の減少とそれに伴うSOD2活性低下によるROSの上昇がそのメカニズムのひとつであると考えられた。</p> <p>審査ではまずSIRT3ノックダウンモデルにおいて、SOD2のアセチル化の程度 (約3倍) とSOD2活性低下 (約10%の低下) の割合が不均衡ではないかと問われた。SOD2はSIRT3による脱アセチル化により活性化されるが、脱アセチル化されていない状態でも活性を有しており、過去の報告を参考にすると今回のSOD2のアセチル化と活性低下の程度は妥当であると考えられると回答された。また、SOD2の活性低下の割合を考慮した場合、SOD2の活性低下のみで照射後のSIRT3KOマウスの表現型を十分に説明できないのではないかと問われた。SIRT3の脱アセチル化ターゲットは確認されているものだけでも多数あり、Idh2をはじめSOD2以外のROS制御因子も既に同定されている。ROS抑制剤により急性光障害による細胞死が有意に抑制される事からROSが細胞死における中心メカニズムであると考えられるが、SOD2によるROSの抑制以外にもSIRT3の脱アセチル化のターゲットがROSを抑制している可能性があるかと回答された。さらに、SIRT3以外の他のサーチュインとの関連に関して、SIRT3KOマウスにおいて他のサーチュインが機能を補完している可能性について問われた。過去に661W細胞でSIRT3,5を同時にノックダウンした場合SIRT3単独ノックダウンよりも細胞生存率が下がることが報告されており、お互いに機能を補完している可能性はあると回答された。最後に、研究全体のデザインの問題点として、本来増殖しない神経細胞の細胞死の検討を増殖能力のある不死化細胞株を用いて行うことの限界が指摘された。この点に関しては、網膜視細胞のプライマリーカルチャー等を行うことを今後の課題として検討したい旨が回答された。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残しているものの、SIRT3がSOD2の脱アセチル化によるROSの制御により網膜神経保護機能を有することを明らかにした点において、有意義な研究であると評価された。</p> | | | | | |