

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 レニコフ、アントン

	主査	吉岡 充弘 教授
審査担当者	副査	石田 晋 教授
	副査	神谷 温之 教授
	副査	渡邊 雅彦 教授

学 位 論 文 題 名

Suppressive effects of naturally-derived and novel synthetic substances
on ocular inflammation

(天然由来および新規化合物の眼炎症抑制効果)

本研究で申請者は、天然由来および新規化合物を用いて眼炎症抑制効果を検討している。まずアスタキサンチン (AST) に関する研究を行った。AST はカロテノイドの一種で強力な抗酸化作用、紫外線等からの生体防御作用をもつ。AST 眼局所投与によりマウス急性紫外線角膜障害は軽症化した。次に新規分子標的薬 IMD-0354 に注目した。IMD-0354 は、I κ B キナーゼ (IKK) β のリン酸化を特異的に阻害することで nuclear factor (NF)- κ B 経路を安全かつ強力に抑制する。エンドトキシン誘発ぶどう膜炎はリポ多糖投与により惹起される非特異的急性ぶどう膜炎モデルであり、NF- κ B が亢進している。IMD-0354 は、安全かつ強力にぶどう膜炎を抑制した。GGA (geranylgeranylacetone) は分子シャペロンである熱ショック蛋白 (HSP) 70 を誘導し、ストレス耐性、細胞保護作用を示す。GGA 投与によりマウス急性紫外線角膜障害は軽症化した。

質疑応答では、①今回のモデルが眼表面の急性紫外線障害であることから AST の眼局所投与を選択したこと、② 紫外線曝露後の投与でも AST 点眼は有効であること、③ 今回 AST とステロイド薬との比較は行っていないが過去の報告を元に今後検討したいこと、④ HSP が細胞死を抑制する機序は、GGA が転写因子 HSF-1 を三量体に変換、HSP70 産生を誘導し、さらに細胞生存シグナル Akt リン酸化により caspase 9 を抑制して眼炎症・細胞死を抑制すると考えられたなど、おおむね適切に回答した。

この論文は国際雑誌および学会で高く評価され、今後の急性眼炎症に対する安全で有効な候補物質となることが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。