

(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 安 藤 亮

主査      畠 山 鎮 次  
審査担当者 副査      岩 永 敏 彦  
副査      石 田 晋  
副査      田 中 真 樹

### 学 位 論 文 題 名

Impact of proteasomal dysfunction in sensory retina  
(感覚網膜におけるプロテアソーム機能不全の影響)

ユビキチン-プロテアソームは主要なタンパク質分解経路の一つであり、細胞内におけるタンパク質の品質管理に寄与しており、変性疾患のひとつである網膜色素変性において、その病態に関与していることが示唆される。近年報告された $\beta 5t$  トランスジェニックマウス ( $\beta 5t\text{-Tg}$ ) は、本来胸腺に特異的に発現している $\beta 5t$  を全身に遺伝子導入することでプロテアソーム機能を低下させた遺伝子改変マウスである。今回、申請者はこの $\beta 5t\text{-Tg}$  マウスを用いて、プロテアソーム機能の低下が網膜にどのような影響をもたらすかを検討した。

$\beta 5t\text{-Tg}$  マウスの眼底検査では白点が眼底に多発し、網膜萎縮や網膜動脈の狭細化がみられた。網膜の組織学的検討では $\beta 5t\text{-Tg}$  マウスの外顆粒層厚が非薄化しており、網膜電図では a 波の振幅が有意に低下していた。TUNEL 染色では $\beta 5t\text{-Tg}$  マウスの網膜外層に陽性細胞を有意に多く認めた。視細胞死の経路の検討では、 $\beta 5t\text{-Tg}$  マウスにおける切断型カスパーゼ-3 及び 9 の免疫染色と TUNEL の共染色を行ったが、同一細胞での染色はみとめなかった。AIF 免疫染色では、TUNEL 陽性細胞に AIF の核移行がみとめられ、 $\beta 5t\text{-Tg}$  マウスの視細胞師にはカスパーゼ非依存性細胞死経路が関与していることが示唆された。

審査にあたり、主査及び副査より本研究に関する基礎生物学および臨床医学的な質問があり、申請者はこれらの質問に適切に回答した。この論文は、プロテアソーム機能の低下により網膜視細胞の細胞死が惹起されることを初めて示したものである。本結果はヒト網膜色素変性の病態にプロテアソーム機能低下が関与する可能性を示唆しており、プロテアソーム活性の調節が今後の治療標的として期待される。

審査員一同はこれらの成果を評価し、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) の学位を受ける資格を有すると判定した。