

| | | | |
|---------|---|----------|----------|
| 氏名 | 市川 恵美 | | |
| 授与した学位 | 博 士 | | |
| 専攻分野の名称 | 薬 学 | | |
| 学位授与番号 | 博乙第 3402号 | | |
| 学位授与の日付 | 平成11年 9月 30日 | | |
| 学位授与の要件 | 博士の学位論文提出者 (学位規定第4条第2項該当) | | |
| 学位論文の題目 | 酸化ストレスに対するニューロンおよびグリア細胞の抗酸化防御機構 に関する研究 | | |
| 論文審査委員 | 教授 土屋 友房 | 教授 亀井 千晃 | 教授 森山 芳則 |

学位論文内容の要旨

初代培養ラット中脳ニューロンおよびグリア細胞を用いて検討を行った。酸化ストレスとして 6-OHDA および H_2O_2 を添加した。6-OHDA あるいは H_2O_2 処置によりニューロンおよびグリア細胞の生存率は低下するが、グリア細胞はニューロンに比べて酸化ストレスに対して高い抵抗性を示した。また、グリア細胞でのみ 6-OHDA および H_2O_2 添加による転写制御因子の TRE-, CRE-結合活性の上昇、グルタチオン合成の律速酵素である γ -glutamylcysteine synthetase (γ -GCS) mRNA の発現誘導ならびにグルタチオン含有量の増大が認められた。以上の結果より、グリア細胞は酸化的ストレスに応答してグルタチオンシステムを転写レベルで up-regulate し、それにより高い酸化的ストレス抵抗性を有する可能性が示唆された。さらに Glia conditioned medium (GCM) の酸化ストレスに対するニューロン保護効果を調べたところ、GCM は顕著なニューロン保護効果を示した。正常培地で培養したニューロンでは、酸化ストレスにより TRE-, CRE-結合活性は減少しており、グルタチオンシステムの有為な変化は認められなかった。一方、GCM で培養したニューロンにおいては、6-OHDA や H_2O_2 刺激に応答して TRE-, CRE-結合活性の上昇、 γ -GCS mRNA の発現誘導、グルタチオン含有量の増加が認められたことより、グリア細胞から培地中に分泌された何らかの因子はニューロンの酸化ストレス応答性（グルタチオンシステム）を転写レベルで制御している事が明らかとなった。また、酸化ストレス負荷後に GCM を処置した場合においても、コントロールと比べてニューロン生存率の上昇が認められたことより、グリア細胞はニューロンの保護だけでなく、酸化ストレス負荷後の傷害進行ならびに修復過程においても重要な役割を担っている可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は初代培養ラット中脳ニューロンおよびグリア細胞を用いて、酸化ストレスに対する抗酸化防御機構を解析したものである。酸化ストレスによりニューロンおよびグリア細胞の生存率は低下したが、グリア細胞はニューロンに比べて高い抵抗性を示した。グリア細胞では酸化ストレスによる転写制御因子の TRE-、CRE-結合活性の上昇、グルタチオン合成の律速酵素である γ -glutamylcysteine synthetase (γ GCS) の mRNA の発現誘導およびグルタチオン量の増大が認められた。これらの結果から、グリア細胞は酸化的ストレスに応答してグルタチオン合成系を転写レベルで上昇させ、それにより高い酸化的ストレス抵抗性を示すものと考えられる。一方、グリア細胞から培地中に分泌された何らかの因子がニューロンの酸化ストレス応答性を転写レベルで制御している事が明らかとなった。これらの結果から、グリア細胞はニューロンを保護するだけでなく酸化ストレス負荷後の神経の傷害進行と修復過程においても重要な役割を担っていることが明らかになった。

以上のように、本研究はニューロンおよびグリア細胞の抗酸化防御機構について学術上興味深い知見を得たものであり、博士（薬学）の学位に値するものと判断した。