氏　　名	清　水　雅　子
授与した学位	博　　士
専攻分野の名称	医　　学
学位授与番号	博乙第　4260　号
学位授与の日付	平成２０年９月３０日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 （学位規則第４条第２項該当）
学位論文題目	Specific induction of PAG608 in cranial and spinal motor neurons of L-DOPA-treated parkinsonian rats (L-DOPA投与パーキンソン病モデルラットの脳神経および脊髄運動ニューロンにおけるPAG608の特異的発現)
論文審査委員	教授 筒井 公子　教授 伊達　勲　准教授 神谷 達司

学位論文内容の要旨

片側パーキンソン病モデルへのL-DOPA投与により障害側大脳基底核において特異的に発現する遺伝子として，differential display法によりp53-activated gene 608 (PAG608)を同定した．本研究では，片側パーキンソン病モデルラットにL-DOPA投与を行い，中枢神経系での発現分布について検討した．片側パーキンソン病モデルL-DOPA投与群の障害側においてのみ，内包を挟んで淡蒼球外節および視床網様核の神経線維および細胞体におけるPAG608の特異的な発現誘導が認められた．また，障害側・非障害側のいずれにおいても，三叉神経運動核，顔面神経核などの運動神経核において，運動ニューロンに一致したPAG608タンパクの恒常的発現がみられた．さらに，片側パーキンソン病モデルL-DOPA投与群の反対側（非障害側）の頚髄から腰髄までの外側皮質脊髄路および脊髄腹側角（前角）において，運動ニューロンに一致した細胞死を伴わないPAG608の著明な発現誘導が認められた．この錐体外路，錐体路およびそれに対応した下位脊髄運動ニューロンにおけるL-DOPA投与6-48時間後のPAG608の特異的発現は，刺激を受けた運動ニューロンでの何らかの分子機構におけるPAG608の関与を示唆している．脳神経の運動神経核におけるPAG608の恒常的発現と併せると，PAG608はストレスを受けた，あるいは活性化された下位運動ニューロンの有用な指標であると考えられる．

論文審査結果の要旨

本研究は，片側パーキンソン病モデルラットを用い，L-DOPA投与がp53-activated gene 608 (PAG608) の中枢神経系における発現に及ぼす影響を，PAG608に対するモノクロナール抗体による免疫組織染色で調べたものである．L-DOPA投与により，障害側の淡蒼球外節および視床網様核において免疫染色される神経線維と細胞体が出現した．また，反対側の頚髄から腰髄の外側皮質脊髄路及び脊髄腹側核(前角)の運動ニューロンに強いPAG608陽性反応が現れた．三叉神経運動核と顔面神経核では運動ニューロンに一致したPAG608陽性反応が両側でしかも恒常的に観察された．これらの結果から，L-DOPA投与後の錐体外路，錐体路および脊髄運動ニューロンにおけるPAG608の特異的発現は，刺激を受けたニューロンでの何らかの分子機構におけるPAG608の関与を示唆し，活性化された運動ニューロンの有用な指標になることが示され，価値ある業績であると認める．

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．