

氏名 森本展年  
授与した学位 博士  
専攻分野の名称 医学  
学位授与番号 博甲第 3807 号  
学位授与の日付 平成21年3月25日  
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻  
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Progressive Decrease in the Level of YAPdeltaCs, Prosurvival Isoforms of YAP, in the Spinal Cord of Transgenic Mouse Carrying a Mutant *SOD1* Gene (変異*SOD1*遺伝子トランスジェニックマウスの脊髄においてYAPのアイソフォームであるYAPdeltaCは進行性に発現低下している)

論文審査委員 教授 伊達 勲 教授 筒井 公子 准教授 浅沼 幹人

#### 学位論文内容の要旨

【目的】transcription 阻害によりアポトーシス、ネクローシス、オートファジー性細胞死とは異なる緩徐な細胞死が誘導されることが観察され、TRIAD(transcriptional repression-induced atypical death)として注目され、その中でYAPdeltaCとp73の働きが重要と考えられている。我々はALSモデルマウスにおいてこれらの因子との関連を検討した。【方法】G93A 変異 *SOD1* 遺伝子導入マウス(Tg)と週齢を一致させた野生型(WT)を12週齢(発症前)、17週齢(発症早期)、19週齢(発症後期)各群n=5とした。【結果】脊髄前角において、FL-YAP陽性細胞の割合はWTとTgで差がなかったが、YAPdeltaC陽性細胞の割合はTgでは発症前から低下していた。p73は脊髄前角運動ニューロンの減少とともに発現量の減少がみられたが、リン酸化p73の発現量は減少がみられず、Tgにおいてp73のリン酸化の割合が相対的に上昇していた。【結論】ALSモデルマウスにおいて、p73リン酸化とYAPdeltaCの早期からの減少が関係している可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)においては、アポトーシス、ネクローシス、オートファジーと異なる緩徐な細胞死が関係すると考えられ、transcriptional repression-induced atypical death (TRIAD)として注目されている。本研究ではG93A 変異 *SOD1* 遺伝子導入マウスをALSモデルマウスとして用いて、TRIADに関係の深いYAPdeltaCとp73の両因子について検討した。ALSモデルマウスでは脊髄前角のYAPdeltaC陽性細胞の割合が症状発症の前から低下し、p73についてはリン酸化p73の割合が相対的に上昇していた。このことは、ALSモデルマウスの運動ニューロン死において、リン酸化p73の相対的増加とYAPdeltaCの早期からの減少が関係している可能性を示唆し、ALSの発症メカニズム解明に一步近づく優れた研究である。

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。