

氏名	刘文涛
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 4909 号
学位授与の日付	平成 26 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	Mitochondrial Fusion and Fission Proteins Expression Dynamically Change in a Murine Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis (筋萎縮性側索硬化症マウスモデルにおけるミトコンドリア融合と分裂タンパク質の動的変化)
--------	---

論文審査委員	教授 内富 庸介 教授 竹居 孝二 准教授 小阪 淳
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

Mitochondria dynamically change their shape through frequent fusion and fission to continuously perform their function in the cell. Although a change in mitochondrial morphology was reported in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), detailed changes of mitochondrial fusion and fission proteins have not been reported in ALS model mice. In transgenic (Tg) mice with the G93A human SOD1 mutation (G93ASOD1), both mitochondrial fusion proteins (Mfn1 and Opal) and fission proteins (Drp1 and Fis1) showed a significant increase in the anterior half of the lumbar spinal cord. Such changes in Tg mice were already noticeable at presymptomatic 10 week (W) compared with wildtype (WT) mice, detected through immunohistochemical as well as Western blot analyses. Furthermore, fusion protein levels of Mfn1 and Opal showed a progressive decrease from 10 to 18 W in Tg mice while fission protein levels of P-Drp1 and Fis1 maintained a high level of expression in Tg mice from 10 to 18 W. These data suggest that abnormal changes in mitochondrial morphology began before the onset of ALS and that the balanced mitochondrial morphology becomes altered by fissions in motor neurons (MNs) in this ALS model.

論文審査結果の要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)においてミトコンドリアの形態学的変化が報告されているが、本研究は、融合および分裂したミトコンドリア蛋白に注目し、トランスジェニックマウスを使って検討した。ALSの臨床症状の発現前の週齢10週のマウスにおいて、すでに融合および分裂したミトコンドリア蛋白の有意な増加が観察され、発症後の週齢14週および終末期の週齢18週で融合したミトコンドリア蛋白は通常よりも有意に減少し、分裂したミトコンドリア蛋白は有意に高い値を示した。

以上のことから、ALSモデルにおける発症に運動神経系のミトコンドリア変化が関与している可能性が示唆された。臨床的にも極めて有用な知見を示唆したものとして、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。