

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 野村 恵美 |
| 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 6118 号 |
| 学位授与の日付 | 令和 2 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 | Imaging Hypoxic Stress and the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis with Dimethyloxalylglycine in a Mice Model (ALS モデルマウスにおける低酸素ストレスイメージングと Dimethyloxalylglycine による治療) |
| 論文審査委員 | 教授 浅沼幹人 教授 森松博史 教授 松浦栄次 |

学位論文内容の要旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態に、低酸素ストレスの関与が考えられている。我々は ALS モデルマウスを用い脊髄や骨格筋における低酸素ストレスを *in vivo* イメージングで評価し、脊髄や骨格筋の変性および低酸素ストレスマーカー (HIF-1 α) 発現を病理学的に評価し ALS の病態を検討した。加え、Dimethyloxaloylglycine (DMOG) を用いた抗低酸素ストレス治療の効果を検討した。結果、低酸素ストレスは ALS 脊髄・下肢骨格筋で可視化された。また、DMOG 治療により ALS 生存期間延長・運動ニューロン死や下肢筋線維萎縮の進行抑制・脊髄運動ニューロンと筋線維の HIF-1 α 発現維持・脊髄前角におけるグリオーシス抑制を認めた。以上から DMOG による低酸素ストレス応答蛋白 HIF-1 α 発現維持効果は ALS 脊髄・骨格筋変性進行の抑制に有効であることが考えられる。低酸素ストレスイメージングは ALS の低酸素ストレス評価に有用であり、ALS に対する治療において低酸素ストレスは治療ターゲットになりうる。

論文審査結果の要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態形成に低酸素ストレスの関与が考えられている。
本研究では、ヒト SOD1 G93A 変異遺伝子改変 ALS モデルマウスを用いて、低酸素ストレス応答の主要分子である HIF-1 α 発現を高める Dimethyloxaloylglycine (DMOG) の ALS 病態に対する効果を、BRET 法での *in vivo* イメージングならびに、行動学的・組織学的に検討した。BRET イメージングで ALS モデル脊髄、下肢骨格筋で低酸素ストレスが認められ、症状発現時からの DMOG 慢性投与による抑制効果がみられた。また、DMOG 投与により生存期間の延長、腰髄前角運動ニューロン死や下肢筋線維の萎縮の進行抑制、それらにおける HIF-1 α 発現維持と前角でのグリオーシス抑制が認められた。
委員からは、BRET イメージングの不鮮明さ、空間解像度の指摘や ALS モデルのコントロール設定の質問があった。
本研究は、低酸素ストレスが治療ターゲットになりうることを示しており、臨床的に意義深く価値のある業績である。
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。