

高橋 周平 論文審査の要旨

論文題目 中枢神経系のグルタチオン生合成を介するドパミンニューロン保護機構の解析

審査内容

本論文において、著者は、パーキンソン病の神経変性症状・ドパミン神経の脱落プロセスの分子機構、とくに活性酸素種(ROS)による組織障害に注目し、インスリンならびにインスリン様増殖因子(IGF-I)が当該神経におけるグルタチオン量の増大を引き起こすことで細胞保護効果を発揮すること、またインスリンならびに IGF-I によるグルタチオン生合成促進の分子機構について、これら因子が、PI3 キナーゼ/Akt 経路による Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF-2) の核内移行を促進することで、グルタチオン合成律速酵素 glutamate cysteine ligase の GCLM サブユニット遺伝子を転写レベルで発現誘導する可能性を見出した。さらに著者は、内因性の含硫黄分子ポリスルフィド類がグルタチオン生合成を促すことで中脳ドパミン神経に対して保護作用を発揮することを見出した。本論文は、グルタチオン生合成の亢進がドパミン神経保護に有効であることを示したのみならず、インスリンや IGF-I、さらには内因性ポリスルフィドがドパミン神経保護に有効な神経保護因子となり得ることを示したものであり、パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の治療や予防への応用が期待され、社会的意義も大きい。以上のことから、本論文は博士学位に相応しい内容であると判断された。

審査委員 薬学生化学分野 教授 杉本 幸彦

審査委員 環境分子保健学分野 教授 三隅 将吾

審査委員 薬剤学分野 准教授 渡邊 博志

