

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 飯田 円

論 文 題 目

Pioglitazone suppresses neuronal and muscular degeneration caused by polyglutamine-expanded androgen receptors

(ピオグリタゾン、アンドロゲン受容体のポリグルタミン伸長による神経・筋変性を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

志川 鋼一



名古屋大学教授

委 員

木山 博資



名古屋大学教授

委 員

門松 健治



名古屋大学教授

指導教授

祖父江 元



論文審査の結果の要旨

Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) は転写因子である PPAR family の一つであり、脂質代謝、糖質代謝、炎症反応、NF κ B シグナル、ミトコンドリア機能等における幅広い役割が知られている。球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は、アンドロゲン受容体 (AR) の遺伝子変異により運動ニューロン変性を呈する神経筋疾患である。本研究では SBMA モデル細胞 (神経・筋) と SBMA モデルマウス (脊髄・筋) を用いて、PPAR γ アゴニストである pioglitazone (PG) の効果を検討した。また作用機序を究明することにより SBMA における神経変性の分子病態を解明するとともに、治療の標的分子を同定した。





本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. SBMA モデル細胞、SBMA モデルマウスさらに SBMA 患者の運動ニューロン・骨格筋における PPAR γ の発現量はいずれも低下していた。PG 投与により、SBMA モデル細胞の viability とミトコンドリア機能は改善し、細胞毒性は低下した。また SBMA モデルマウスについても対照群に比べ運動機能悪化や寿命短縮を有意に抑制した。
2. PG 投与により SBMA モデルマウスの神経と筋肉において酸化ストレスの改善、NF κ B シグナルの抑制、グリア細胞機能の変化をみとめ、新たに SBMA の病態を示した。また神経だけでなく筋肉も病態に関与しており治療の対象となりうることを示唆した。
3. SBMA のモデル細胞、モデルマウスにおいて NF κ B 活性化をみとめ、PG 投与により抑制された。NF κ B 活性化は様々な神経変性疾患と関連していることが報告されており、NF κ B シグナルは神経疾患に共通した治療の標的である可能性が示唆された。

本研究は球脊髄性筋萎縮症の治療法開発のために、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するのに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	飯田 円
試験担当者	主査 志村 剛一  木山 博資  門田 健一  指導教授 新江 元 			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. SBMAモデルにおけるPGの効果について
2. PGの作用機序について
3. SBMAの新たな治療標的分子について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。