

## 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 林 莹妮

論 文 題 目

Molecular hydrogen suppresses activated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling

(分子状水素は活性化された Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル伝達系路を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

阿 部 健 治 

名古屋大学教授

委員

岡 島 徹 也 

名古屋大学教授

委員

平 田 仁 

名古屋大学教授

指導教授

大 野 欽 司 

## 論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、様々な細胞において Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルを分子状水素が抑制する事を確かめた。分子状水素は異常に活性化した Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルにおいて $\beta$ -catenin たんぱく質のリン酸化、ユビキチン化、分解を抑制していた。この時、分子状水素は $\beta$ -catenin の mRNA 量、 $\beta$ -catenin をリン酸化する GSK3 のキナーゼ活性を直接制御していなかった。一方、分子状水素は $\beta$ -catenin の分解を促進する際、CK1 や GSK3 のキナーゼ活性、APC や Axin1 を含む複合体の形成を必要とした。マウス生体内では、分子状水素は経口投与により、軟骨組織において Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの異常な活性化を抑制し、変形性関節症を呈した個体の症状を緩和する傾向にあった。これらの結果から、分子状水素は $\beta$ -catenin の分解を促進する複合体を正に制御し、Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルを抑制することが示された。また、マウス生体内での効果も示したことから、Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル関連した病態に対して有用である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 分子状水素の具体的な標的たんぱく質とそのメカニズムについては、いくつかの可能性を残している。分子状水素が例えば（1） $\beta$ -catenin の分解を促進する複合体を含む様々なたんぱく質の電荷などを変化させる場合、（2） $\beta$ -catenin の分解を促進する複合体の特定のたんぱく質の結合に特異的に影響する場合が考えられる。また、フリーラジカルの取り込みによるリン脂質メディエーターの酸化を制御するという報告もあり、（3）この作用の二次的効果として、 $\beta$ -catenin の分解を促進する複合体を抑制する場合も考えられる。これらのどれでも Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルを抑制する可能性がある。
2. 分子状水素は非常に小さな分子であり体内を自由に行き来し、血液胎盤関門も通過すると考えられる。よって、母体への経口投与により、その胎仔の Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルに影響を与える可能性もある。実際、LPS によって誘導された胎仔期における脳障害が、母体への分子状水素の経口投与により、緩和したと言う報告もある。ただし、胎仔の正常な発生に分子状水素が影響を与えるかどうかに関しては報告がないので、今後の検証が必要である。
3. 分子状水素を臨床試験に用いた症例の報告例は19にのぼる。これらの報告では、代謝性疾患、炎症性疾患、筋骨格障害、外傷、神経変性疾患に対して分子状水素が有効であることが報告されている。さらに、脳梗塞、急性心筋梗塞症、網膜中心動脈閉塞症、慢性閉塞症肺疾患など、19の症例への臨床試験が日本で予定・登録されており、この数は増えると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与する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	林 莹妮
試験担当者	主査	阿部 健	岡島 徹也	平田 仁
	指導教授	大野 欽司		

## (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. 分子状水素の標的たんぱく質の特定とそのメカニズムについて
2. 分子状水素の胎仔、特に発生への影響について
3. 分子状水素の臨床試験について

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、神経遺伝情報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。