

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 椽谷 昌佳

論 文 題 目

Chemical chaperone 4-phenylbutylate reduces mutant protein accumulation in the endoplasmic reticulum of arginine vasopressin neurons in a mouse model for familial neurohypophysial diabetes insipidus

(ケミカルシャペロン4-PBAは家族性中枢性尿崩症モデルマウスにおいてバソプレシンニューロンの小胞体内の変異蛋白の蓄積を減少させる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

若 林 俊 彦 


名古屋大学教授

委員

室 原 豊 明 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好 規 

名古屋大学教授

指導教授

有 馬 寛 

論文審査の結果の要旨

今回、家族性中枢性尿崩症 (FNDI) モデルマウスに対するケミカルシャペロン 4-PBA の効果を検討した。通常飼育下の FNDI マウスに 4-PBA を投与すると尿中 AVP の増加と尿量の減少を認め、AVP ニューロンにおいて細胞内封入体は減少した。さらに、電子顕微鏡法による超微形態学的評価では 4-PBA 投与により凝集体の縮小が示唆され、視索上核における BiP mRNA 発現の減弱を認めた。2%食塩水負荷による検討では、4-PBA 同時投与により尿中 AVP のさらなる増加を認め、AVP ニューロンにおける封入体形成の破綻と細胞数の減少及び多尿の進行を抑制した。また 2%食塩水負荷による BiP mRNA 発現の増加も 4-PBA 同時投与により軽減された。この結果、4-PBA は FNDI マウスの AVP ニューロンにおける変異タンパクの蓄積を抑制することで小胞体ストレスを軽減し、FNDI マウスの病態進行を抑制する可能性が示唆された。

1. FNDI の病態進行に変異蛋白の蓄積による小胞体ストレスが関与しているため、その蓄積を抑制するために 4-PBA を投与開始は早期に行うのが望ましいと考えられる。また今回の検討では多尿等の FNDI の表現型が確定した状態においても 4-PBA 投与が病態進行を抑制したことが表現型とともに組織学的検討においても示すことができた。
2. 4-PBA のケミカルシャペロンとしての詳細なメカニズムは明らかではないが、既報において変異タンパクの処理を促進することで小胞体ストレスを軽減すること、また変異タンパクの折りたたみを改善し、分泌や細胞内の局在を改善することが示されている。今回の検討において、組織学的検討や BiP mRNA の結果から 4-PBA は変異タンパクの処理を促進することで小胞体内への変異タンパクの蓄積を抑制し、細胞機能を改善したと考えられる。
3. 4-PBA の中枢神経における有効性は他の疾患モデルにおいても報告されている。また放射性標識した 4-PBA を抹消に投与すると脳において取り込みが認められることも証明されている。それらの結果から今回の検討においても経口投与した 4-PBA が視床下部の AVP ニューロンに作用したと考えられる。
4. 既報において 4-PBA を予防投与することにより、脳虚血に伴う小胞体ストレスの増大を抑制し脳障害を改善したことが報告されている。下垂体手術に伴う後葉の障害と小胞体ストレスが関連しているのであれば 4-PBA の予防投与の効果も期待できると考えられる。

本研究は、FNDI に対する新たな治療の可能性を提供した。

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	椋谷 昌佳
試験担当者	主査	若林俊彦	副査 ₁	室原豊明
	副査 ₂	長谷川好規	指導教授	有馬 寛

(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. 4-PBAの投与時期について
2. 4-PBAが小胞体ストレスを軽減する機序について
3. 4-PBAを経口投与した効果について
4. 下垂体手術における4-PBAの予防投与の効果について

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、糖尿病・内分泌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。