

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1000 号	氏 名	平 野 隆 雄
論文審査担当者	主 査 宇 佐 美 真 一 副 査 新 藤 隆 行 ・ 中 山 淳		

(論文審査の結果の要旨)

核内転写因子 nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B)が細胞死あるいは細胞生存に関与していることは知られているが、中枢神経系での細胞死における NF- $\kappa$ B の正確な役割については明らかとされていない。本研究では NF- $\kappa$ Bp50 欠損マウスで認められる網膜神経節細胞(RGCs)障害を制御している因子の発現と活性化について検討を行った。

Rag1 の視路での発現を 4 ヶ月齢の野生型マウスを用い免疫染色法、ウエスタンブロット法、PCR 法により検討した。次いで、Rga1 の RGCs 細胞死への関与を明らかにするため、6 ヶ月齢の野生型マウス、NF- $\kappa$ Bp50 欠損マウス、NF- $\kappa$ Bp50・Rag1 ダブル欠損マウス、Rag1 欠損マウスの 4 群において網膜切片、フルオレセイン逆行性染色、フローサイトメトリーなどの手法により各マウスの RGCs 数を評価した。Murine neuronal stem-like cells を用いた NMDA 誘導性細胞死の *In vitro* 実験系を用いて、Rag1 の発現有無の神経細胞死への影響を検討した。また、人為的に Rag1 を過剰発現させた HEK293 細胞での細胞死制御因子の発現をウエスタンブロット法により評価した。さらに、ヒト網膜における Rag1 の発現を組織学的に検討した。

その結果、平野は次の結論を得た。

1. マウスの網膜・視神経組織では、RGCs にのみに Rag1 が発現していた。
2. 6 ヶ月齢の NF- $\kappa$ Bp50・Rag1 ダブル欠損マウスでは、NF- $\kappa$ Bp50 欠損マウスで特異的に認められる RGCs 細胞死が減少していた。
3. Murine neuronal stem-like cells を用いた NMDA 誘導性細胞死の *In vitro* 実験系において、Rag1 の発現を抑制することにより Live cells の割合がコントロール群に比し有意に多かった。また、培養細胞を用いた *In vitro* 実験系において、Rag1 を過剰発現させることにより細胞死関連因子の発現がコントロール群に比し有意に上昇していた。
4. ヒト網膜でも RAG1 が RGCs 特異的に発現していた。

これらの結果より、マウスの視路において Rag1 が RGCs 特異的に発現していて神経細胞死に関与することが示された。さらに、ヒト網膜でも RAG1 が RGCs に発現していることが確認されたことから、今後、緑内障を代表とする RGCs 障害に対して RAG1 が新たな治療法のターゲット候補となる可能性が示唆された。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。