




学位論文審査の結果の要旨

平成 30 年 12 月 2 / 日

審査委員	主査	平野 勝也 		
	副主査	山本 能 		
	副主査	西山 成 		
願出者	専攻	社会環境病態医学	部門	中毒・薬物・代謝学
	学籍番号	15D762	氏名	伊藤 明日香
論文題目	Acetaldehyde administration induces salsolinol formation in vivo in the dorsal striatum of Aldh2-knockout and C57BL/6N mice			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	・	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)
<p>[要 旨] アセトアルデヒド (AcH) はエタノール (EtOH) の代謝物であり、アルデヒドデヒドロゲナーゼ2 (ALDH2) はその代謝に最も関与する酵素である。ALDH2遺伝子の変異型ホモ接合体を有する個体ではALDH2の活性が低下し、ALDH2不活性型のヒトのモデルとしてALDH2ノックアウトマウス (ALDH2 (KO)) が用いられる。ALDH2 (KO) では野生型マウス (WT) に比較してAcH腹腔内投与時に線条体のAcH濃度がより増加することが報告されている。サルソリノール (SAL) は哺乳類の中樞神経で、AcHとドパミン (DA) の非酵素的縮合により生成されるが、脳線条体におけるSAL生成へのAcHの影響は十分に検討されていない。本研究ではAcHの腹腔内投与によって線条体におけるSAL、DA、セロトニン (5-HT) 濃度の変化と、それらのALDH2 (KO) とC57BL/6Nマウス (WT) での比較について検討することを目的とした。ALDH2 (KO) とWTはそれぞれAcH 50、100、200mg/kg、生理食塩水を腹腔内投与する4群に分けた (n=5)。線条体の微小透析によって得られた還流液中のSAL、DA、5-HT濃度の継時的変化を、電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。線条体のSAL濃度は腹腔内投与したAcHの用量依存性に増加した。一方、DA、5-HT濃度には有意な変化がなかった。また、AcH 200mg/kg投与群ではALDH2 (KO) の方がWTよりも、より高いSAL濃度を示した。今回の結果から線条体のAcH濃度増加に伴ってSAL濃度は増加することが示唆された。</p>				

本研究に関する学位論文審査委員会は平成30年12月20日に行われた。

本研究はAcH腹腔内投与によりALDH2 (KO) とWTの線条体でSAL、DA、5-HTの濃度変化について検討することで、脳線条体のAcH濃度増加に伴ってSAL濃度は増加することを示唆したもので、結果に対する十分な考察がなされている。EtOHの代謝物AcHの生体への作用を検討する上で、SALの生体内での生成機序を解明することやALDH2遺伝子変異とSALが関与する病態の関連について検討することの意義は大きく、学術的な価値は高い。本審査委員会では審査員が全員一致して博士（医学）論文に相応しいものと判断し、合格とした。

審査においては、

1. ALDH2 (KO) はWTと比較して表現型はどう違うのか。
2. ALDH2 (KO) とWTではAcHまたはEtOHの腹腔内投与時、脳でのAcH濃度に違いがあるのか。
3. SAL生成の場について、in vitroでの縮合反応を調べることで推測できる可能性があるのではないか。
4. AcH濃度の他にSAL生成に影響する因子があるかどうか、ALDH2 (KO) とWT間で比較するために、WTにALDH2 (KO) と脳AcH濃度が同程度となる量のエタノールを投与して実験してみてもどうか。
5. AcH、DA、SALそれぞれについてモル濃度での比較と回収率、テフロンチューブ内のdead space、透析膜の分子量カットオフ値はどうなっているか。
6. テフロンチューブ内にSALを分解する物質が混入する可能性はないか。
7. 本研究でSALの測定をする意義は何か。
8. SALのパーキンソン病との関与が指摘されているとのことだが、ALDH2変異とパーキンソン病の関連については検討されているか。

などについて、多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に応答し、博士（医学）の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	Neuroscience Letters		第685巻, 50 - 54
(公表予定) 掲 載 年 月	2018年 10月	出版社 (等) 名	ELSEVIER

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。