

(様式11)

論文審査の要旨 (課程博士)

生物システム応用科学府長 殿

審査委員 主査 松田 浩珍

副査 田中 あかね

副査 田中 秀幸

副査 竹山 春子

副査 稲田 全規



学位申請者	平成 25 年度入学 学籍番号 13702192 氏名 佐藤 宏昭
申請学位	博士 (生命科学)
論文題目	Nuclear factor-kappa B を標的としたウマのエンドトキセミア治療に関する研究
論文審査要旨 (2,000 字程度) ウマの X 大腸炎や蹄葉炎は疝痛あるいは激痛による跛行を特長とする極めて重篤な病状により、初期の対処を誤れば安楽死の対象ともなる難知性疾患である。誘因については、感染、骨折治療後や輸送による加重ストレスなどがあり、その発生機構のトリガーとしては腸内菌体成分 (エンドトキシン) が有力とされ、これに二次的に炎症性サイトカイン (腫瘍壊死因子など)、交感神経系緊張などが複雑に関与し、最終的には不可逆的病態に陥るものと考えられている。このエンドトキセミア治療に関する研究については、実験的誘導モデルや臨床例を用いた根治療法開発の試みがなされているが、多くの研究者の努力にも係わらず十分な成果を得ていないのが実状であり、経済的損失だけでなく、ウマの QOL を著しく損なうことから、その対応は国際的に急務となっている。本研究では、エンドトキシンの受容体シグナルである nuclear factor-kappa B (NF-κB) を標的としたウマのエンドトキセミア治療の可能性を初めて明らかにした。 本博士論文は 3 章より構成され、各章の概要は以下の通りである。 I 章では、ウマ単球に対する二種類の作用点の異なる NF-κB 阻害剤 (IMD-0354 とボルテゾミブ) の効果を、エンドトキシンによる NF-κB の核内移行と腫瘍壊死因子の産生分泌を指標に検証し、ウマにおいて NF-κB 阻害剤が有効であることを明らかにした。II 章では、NF-κB 阻害剤のウマ生体内での有効性を確認するため、指灌流モデルを作出し、エンドトキシン注入による蹄壁表面温度の低下を確認した。この手法を用いて IMD-0354 が温度低下抑制効果を示すことを証明した。III 章では、これまでの実験成果をもとに、全身的にエンドトキシンを注射、すなわちエンドトキセミアモデルを用いて、ボルテゾミブの投与試験を実施し、蹄壁表面温度の低下抑制および疼痛症状の緩和など、治療効果のあることを示した。 本研究の成果は、Journal of Equine Veterinary Science に計 2 編の審査付論文として掲載および掲載予定である。これらの成果は、未だ十分に確立していないウマエンドトキセミアの治療法に新たなる新規知見を加えるものであり、評価できる。また、成果論文は英文により作成されたものであり、語学力に関しても十分な能力を有しているものと判断される。 博士論文に関しては、研究の論旨に一貫性があり適切に記述され、博士論文審査基準に適合していることを確認した。なお、予備審査および公聴会には当該学生が出席し、主査・副査から直接指導を受け、さらに口頭試問に応答した。その結果、論文提出者は研究者として十分な研究推進能力を持ち、博士論文最終試験審査基準を充たしていると判断した。	