

# Impaired Cytoplasmic-Nuclear Transport of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ in Amyotrophic Lateral Sclerosis

長柄, 祐子

<https://hdl.handle.net/2324/1398325>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



氏名・(本籍・国籍)	な がら ゆう こ 長 柄 祐 子 (福岡県)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	医博甲第2637号
学位授与の日付	平成25年9月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系学府 医学専攻
学 位 論 文 題 目	Impaired Cytoplasmic-Nuclear Transport of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ in Amyotrophic Lateral Sclerosis (Amyotrophic Lateral SclerosisにおけるHypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ の細胞質核輸送障害)
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 飛 松 省 三 (副 査) 教 授 中 別 府 雄 作 教 授 康 東 天

## 論 文 内 容 の 要 旨

Vascular endothelial growth factor (VEGF)は運動ニューロンに対して神経保護的に作用することが報告されている。我々はこれまでに筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の脳脊髄液中のサイトカイン解析を行い、VEGF 値の低下が臨床的重症度と逆相関する傾向を明らかにした。今回、その機序について、ALS、mSOD1 (G93A)-Tg マウス (発症前、発症初期、発症後期)の脊髄前角細胞における、VEGF、その転写因子である hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 及び HIF-1 $\alpha$  の核細胞質輸送蛋白であるkaryopherin $\beta$  (KAB)の発現変化を免疫組織化学的に検討した。この結果、発症前、発症後ともに、脊髄前角細胞では細胞質内でのHIF-1 $\alpha$ 発現亢進、核内VEGF発現低下を認め、さらにKABの核内での発現低下が認められた。このことから、HIF-1 $\alpha$ の細胞質核輸送障害によるVEGF産生抑制は、ALSの運動ニューロン変性のカスケードにおいて早期の変性所見である可能性が示唆された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Vascular endothelial growth factor (VEGF)は運動ニューロンに対して神経保護的に作用することが報告されている。我々はこれまでに筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の脳脊髄液中のサイトカイン解析を行い、VEGF 値の低下が臨床的重症度と逆相関する傾向を明らかにした。今回、その機序について、ALS、mSOD1 (G93A)-Tg マウス (発症前、発症初期、発症後期)の脊髄前角細胞における、VEGF、その転写因子である hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 及び HIF-1 $\alpha$  の核細胞質輸送蛋白である karyopherin $\beta$  (KAB)の発現変化を免疫組織化学的に検討した。この結果、発症前、発症後ともに、脊髄前角細胞では細胞質内でのHIF-1 $\alpha$ 発現亢進、核内VEGF発現低下を認め、さらにKABの核内での発現低下が認められた。このことから、HIF-1 $\alpha$ の細胞質核輸送障害によるVEGF産生抑制は、ALSの運動ニューロン変性のカスケードにおいて早期の変性所見である可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。