

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	The Role of Brain Aromatase and Estrogen in Zebrafish Nervous System
Author(s)	ULHAQ, Zulvikar Syambani
Citation	
Issue date	2017-09-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	http://hdl.handle.net/2298/41583
Right	

主論文審査の要旨

本学位論文では、脳および網膜で発現しているエストロゲン合成酵素であるアロマターゼとそれにより合成されるエストロゲンの役割について、脊椎動物のモデルであるゼブラフィッシュを用いて研究した。女性ホルモンのエストロゲンは生殖腺で産生されるだけでなく、神経組織においても産生され、ニューロンの発達に作用していることが知られている。哺乳類と違い、魚類の脳ではエストロゲン産生能力およびニューロン新生能力が高いことから、エストロゲンとニューロン新生のメカニズムの研究に適している。ゼブラフィッシュ脳では脳アロマターゼ (AroB) が神経幹細胞である放射状グリア細胞で発現しているが、その作用についての知見は限定的である。本研究ではまず、脳で発現している脳アロマターゼ (AroB) を、ゼブラフィッシュの胚でノックダウンすることで、初期発生において脳で産生されるエストロゲンがセロトニン神経の発達に及ぼす影響を調べた。ノックダウンによりセロトニン合成酵素の発現、セロトニン量、心拍数の減少、不安レベルの上昇がみられたことから、脳で産生されるエストロゲンがセロトニン神経の発達に必要であることを明らかにした。次に、中枢神経系の一部である網膜にもアロマターゼが発現していることから、AroB ノックダウンが眼の発達に及ぼす影響を調べた。ノックダウンにより眼が小さくなり、アポトーシスの増加、網膜の厚みの減少、また体表の黒色素胞の明反応の低下、視覚行動の低下がみられ、網膜で発現するアロマターゼとエストロゲンが、正常な眼の発達に必要であることが示された。また、AroB の抗体を用いた免疫染色により、アロマターゼが網膜のミュラーグリア細胞、ニューロンおよびレンズ上皮細胞に発現していることを解明した。ミュラーグリア細胞はニューロン新生に関わることから網膜においてもエストロゲンがニューロン新生に関与することが示唆された。さらに、傷つけた網膜を用いた実験では、網膜で産生されるエストロゲンが受容体を介し細胞増殖やアポトーシスに作用していることを解明した。以上のことから本学位論文では、神経系で産生されるエストロゲンがセロトニン神経や視神経の発達を調節することを明らかにした。これにより神経系におけるステロイドホルモンの作用や神経変性疾患などのメカニズムの理解に寄与することが期待される。

学位論文の内容、研究内容発表および質疑応答により、本研究に対する理解および哺乳類から魚類にわたる関連分野の知識、また説明能力について充分であることが確認できた。研究成果の公表としては、第一著者として査読付論文1編が国際誌に掲載済みであり (Brain aromatase modulates development of serotonergic neuron in zebrafish embryos and larvae. Z.S. Ulhaq and M. Kishida. Front. Endocrinol. Doi: 10.3389/fendo.2018.00230)、国際学会発表2件があることから、当該講座の学位基準を満たすものである。

最終試験の結果の要旨

最終試験では、論文内容の口頭発表の後、審査委員会による質疑応答を行った。その結果、本研究内容および関連分野について十分な理解と知識を有し、研究遂行能力について

も問題ないことが確認された。研究内容公表についても上記にあるように、基準を満たしている。また、英語能力は、IJEの学生であることや、国際誌への論文掲載、国際学会での発表経験等をふまえ、英語運用能力には問題がない。以上のことから最終試験を合格とした。

学位論文のインターネット公表については、論文掲載ジャーナルが二重公表を禁止しているため、また今後の雑誌への投稿に支障をきたすため、要旨のみの公表とする。

学位論文を剽窃チェックソフトにかけ剽窃がないことを確認した。

審査委員	理学専攻生物科学コース	教授	岸田	光代
審査委員	理学専攻生物科学コース	教授	高宗	和史
審査委員	理学専攻生物科学コース	准教授	北野	健