

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	成育科学領域 周産期医学教育研究分野 氏名 横山 美奈子
指導教授氏名	横山 良仁
論文審査担当者	主 査 照井 君典 副 査 佐藤 温 副 査 富田 泰史
(論文題目) Development of transgenic mice overexpressing mouse carbonyl reductase 1 (Carbonyl reductase 1 過剰発現トランスジェニックマウスの作製)	
(論文審査の要旨) Carbonyl reductase 1 (CBR1) は、幅広い基質特異性を有する NADPH 依存性の還元酵素である。CBR1 は、キノン、プロスタグランジン、メナジオンなど、多くのカルボニル化合物の還元を触媒する一方、発がん、アポトーシス、シグナル伝達など、様々な細胞内プロセスに関与している。本研究では、CBR1 の生理的意義を解明する一助として、mouse Cbr1 (mCbr1) を過剰発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作製し解析した。 C57BL/6N マウスの受精卵に 3xFLAG-mCbr1 遺伝子を導入し、最終的に Tg7 および Tg15 の 2 系統の Tg マウスを作製した。Real-time PCR で 3xFLAG-mCbr1 遺伝子のコピー数を評価したところ、Tg7 は 1 コピー、Tg15 は 2~3 コピーが挿入されていると推測された。また next-generation sequencing 解析の結果、Tg7 は 4 番染色体に、Tg15 は X 染色体に 3xFLAG-mCbr1 が挿入されていることが判明した。各臓器における 3xFLAG-mCbr1 の発現量を real-time PCR および Western blotting で評価したところ、Tg7 は心臓に過剰発現し、Tg15 は心臓に加え、脳、肺、腎臓、子宮、卵巣でも過剰発現していた。心臓組織標本の免疫染色で、野生型 (WT) と比較して Tg7 および Tg15 で 3xFLAG-mCbr1 が過剰発現していることも確認した。WT、Tg7、Tg15 の心臓から蛋白質を抽出し、質量分析を行ったところ、1,169 種類の蛋白質が同定され、 $p < 0.05$ で 73 個の蛋白質量が変動していた。これらの蛋白質についてパスウェイ解析およびネットワーク解析を行ったところ、電位依存性アニオンチャンネルなどのミトコンドリア関連蛋白質や、カルシウムチャンネル関連蛋白質などが関与するシグナル伝達経路が変動していることが判明した。 mCbr1 Tg マウスは、CBR1 の生理的意義の解明および卵巣癌の発症抑制、アントラサイクリン系抗がん剤による有害事象および心毒性、ダウン症の発症など CBR1 を介した多くの疾患に関する研究に有用と考えられ、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Mol Biol Rep. 2023 Jan;50(1):531-540.