

(様式6-A) (Form6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

Alvin Susetyo氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Histone Deacetylase 3 Inhibitor Alleviates Cerebellar Defects in Perinatal Hypothyroid Mice by Stimulating Histone Acetylation and Transcription at Thyroid Hormone-Responsive Gene Loci.

(ヒストン脱アセチル化酵素3阻害剤は甲状腺ホルモン応答遺伝子のヒストンアセチル化と転写を活性化して周産期甲状腺機能低下症による小脳障害を軽減する.)

International Journal of Molecular Sciences 23: 7869, 2022.

Alvin Susetyo, Sumiyasu Ishii, Yuki Fujiwara, Izuki Amano, Noriyuki Koibuchi.

論文の要旨及び判定理由

周産期における甲状腺機能低下症では、小脳の発達が障害され協調運動障害などを呈する。甲状腺ホルモン非存在下では、甲状腺ホルモン受容体はヒストン脱アセチル化酵素3 (HDAC3)を含むコリプレッサー複合体と結合し、標的遺伝子のヒストンを脱アセチル化して転写を抑制する。しかし、小脳発達におけるヒストンアセチル化の関与は十分解明されていない。そこで、本研究では、周産期甲状腺機能低下症モデルマウスへのHDAC3阻害剤投与により、小脳発達障害が改善されるかを検討した。抗甲状腺薬プロピルチオウラシルを用いてオスの周産期甲状腺機能低下症マウスを作製し、HDAC3特異的阻害剤であるRGFP966を投与した。そして、種々の行動解析試験を用いて協調運動を評価すると共に、小脳を摘出してRT-qPCRでmRNAレベルを、クロマチン免疫沈降法でヒストンアセチル化を検討した。周産期甲状腺機能低下症マウスへのRGFP966投与により、小脳の形態学的異常および協調運動障害が軽減された。また、周産期甲状腺機能低下症マウスへのRGFP966投与により、小脳の甲状腺ホルモン標的遺伝子のmRNAレベル低下が軽減され、ヒストンアセチル化が促進されていた。以上の結果より、周産期甲状腺機能低下症モデルマウスの小脳において、HDAC3阻害剤は、甲状腺ホルモン標的遺伝子のヒストンアセチル化と転写活性化を介して、小脳発達障害や運動協調障害を軽減すると考えられた。

本研究は、周産期甲状腺機能低下症による小脳障害におけるHDAC3の役割を解明し、HDAC3阻害剤の臨床応用の可能性を示したものと認められ、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

(審査年月日 令和4年8月2日)

審査委員

主査	群馬大学教授 (医学系研究科) 内分泌代謝内科学分野担任	山田 正信	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科) 脳神経再生医学分野担任	平井 宏和	印
副査	群馬大学教授 (生体調節研究所) 代謝シグナル解析分野担任	北村 忠弘	印