

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（学術）	氏名	河村 佳徳
学位授与の要件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 サリドマイドの胚・胎児発生毒性研究における Kbl:JW ウサギの有用性			
論文審査担当者 主査 教授 河原 明 審査委員 教授 古川 康雄 審査委員 教授 山崎 岳			
〔論文審査の要旨〕 <p>第1章は本論文の目的とその背景説明であり、胚・胎児発生毒性試験に使用される動物種と評価方法について、サリドマイド奇形発症の歴史的経緯、そしてサリドマイド誘発四肢奇形形成の分子機構に関する既報告内容を紹介している。</p> <p>第2章では、医薬品の開発において胚・胎児毒性試験に使用されるウサギについて、本邦で頻用される日本白色種（JW 系統）の特徴を21年間にわたる自然発生の種々異常や変異のデータ（背景データ）から読み解いている。さらに、サリドマイドの催奇形性について世界基準のニュージーランド白色種（NZW 系統）との違いを同一評価基準および同一試験条件の下で直接比較して検討している。その結果、Kbl:JW 系統（JW 系統 Kbl 株）ウサギは、Kbl:NZW（NZW 系統 Kbl 株）と同じく、その自然発生の異常や変異の出現率は極めて低く、長期間安定的に維持されていることを明らかにしている。また、サリドマイドにより生じた外表、内臓、骨格の異常や変異も全体としては両系統間で大きな差は無いが、前肢の異常（異常回転肢、橈骨欠損・短小）や短尾については Kbl:JW 系統の方がより高頻度で生じ、逆に後肢の異常（異常回転肢、脛骨欠損・短小）、肺中間葉欠損、横隔膜ヘルニア、胃小型化は Kbl:NZW 系統でより高頻度に生じるといふ系統差を明らかにしている。このように本論文は JW 系統ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験の特徴と有用性を初めて明確にし、今後の研究基盤に資する成果であると審査委員一同は評価した。</p> <p>第3章では、サリドマイド奇形として知られる四肢異常の発症機構を探究するため、申請者は Kbl:JW ウサギ肢芽形成過程での四肢形成に必須の3遺伝子、Fgf8、BMP4、Hoxa11 についてサリドマイドの遺伝子発現への影響を解析している。その結果、サリドマイドにより Hoxa11 mRNA の前肢芽前部側での発現領域が縮小することを初めて発見している。この縮小した発現領域は予定橈骨領域であることから、実際の骨格異常所見と一致していることを明らかにしている。このことは、サリドマイドの cereblon/ユビキチン E3 リガーゼ複合体への結合に始まり Hoxa11 遺伝子発現抑制に至るといふ経路、つまりサリドマイド四肢奇形発症の分子機構、が本論文で初めて具体的に提案されたものと考えられ、審査委員一同は高く評価した。</p> <p>第4章では、同一研究施設で長期にわたり調査された背景データの安定性、さらに同一の試</p>			

験条件と評価基準の下で得られたサリドマイド誘発奇形の JW と NZW 系統間での類似性と相違性について要約し、cereblon へのサリドマイド結合に始まる四肢奇形誘発機構における特異的 Hoxa11 発現抑制の重要性を総合的に考察している。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（学術）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。