

氏名	吳 海 燕
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 号
学位授与の日付	平成16年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Critical Role of Calpain-mediated Cleavage of Calcineurin in Excitotoxic Neurodegeneration (カルパインによるカルシニューリンの断片化による興奮性神経 細胞死制御機構の解明)
論文審査委員	教授 筒井 公子 教授 小川 紀雄 教授 許 南浩

学位論文内容の要旨

カルシニューリンおよびカルパインは、カルシウムにより活性化される脱リン酸化酵素および蛋白分解酵素である。両酵素とも神経細胞死を制御する重要な因子と考えられていたが、これまで互いに独立して議論されてきた。本研究では、興奮性神経細胞死において、カルパインが直接カルシニューリン A サブユニット (CnA) を直接断片化することにより、カルシニューリンをカルシウム非依存型構造的活性化フォームに変化させることを明らかにした。質量分析解析法にてその断片化部位を同定したところ、カルパインは CnA を 3 カ所で切断し、その内の 2 カ所は自己抑制ドメインの N 末側で 1 カ所は同ドメインの C 末側であった。自己ドメインの N 末側で切断される断片化 CnA をアデノウイルスベクターにより、海馬初代培養神経細胞に強発現すると、それだけでアポトーシスが誘導された。また、カルパインの特異的阻害剤を神経細胞に添加すると、グルタミン酸およびカイニン酸投与により誘導されるカルシニューリンの断片化を阻害するだけでなく、神経細胞死も阻害した。FVB/N マウスにカイニン酸投与で起こる *in vivo* 遅発性神経細胞死においても同様の現象が確認された。本研究は、神経細胞死のメカニズムの新しい概念を示すと同時に神経細胞死保護薬開発に道を開くものである。

論文審査結果の要旨

本研究は、カルシウム依存性タンパク質分解酵素であるカルパインがカルシウム依存性脱リン酸化酵素であるカルシニューリン A サブユニットを直接断片化することにより、カルシニューリンをカルシウム非依存型構造的活性化フォームに変化させることを明らかにしたものである。両酵素とも興奮性神経細胞死を制御する重要な因子であるが、これまでは互いに独立して議論されて来た。本研究ではカルパインがカルシニューリン A の自己抑制ドメインを切断し、このドメインを含まないフラグメントを産生すること、および自己抑制ドメインを含まないカルシニューリン A を神経細胞で強発現させるとアポトーシスを誘導することを示し、カルパインがカルシニューリンを分解することによりその活性を制御する機構が興奮性神経細胞死のメカニズムに重要であることを示唆した価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。