

氏名	花 田 秀 樹
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3885号
学位授与の日付	平成15年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Cyclosporin A inhibits thyroid hormone-induced shortening of the tadpole tail through membrane permeability transition (サイクロスポリンAは、甲状腺ホルモンによる幼生の尾部短縮を、膜透過性遷移を介して抑制する)
論文審査委員	教授 筒井 公子 教授 清水 憲二 教授 竹居 孝二

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

アポトーシスによる幼生の尾部短縮は両生類の変態における最も特徴的な出来事の一つであり、甲状腺ホルモン(T_3 , T_4)により促進される。最近、ミトコンドリア(Mt)の膜透過性遷移(MPT)はAP機構に重要な機能を果たしていることが明らかにされた。我々も、 T_3 がMPTを誘導するのに対し、サイクロスポリンA(CsA)はMPTを抑制することを明らかにした。本研究では、幼生の尾部短縮におけるMPTの関与を明らかにする目的で、 T_3 による幼生の尾部短縮に対するCsAの作用を調べた。

まず、Stage(st) Xのツチガエルの幼生尾部は T_3 による24時間処理で、caspase-3の活性化や、尾部短縮を誘導され、それはCsAの前処理で抑制された。また T_3 や Ca^{2+} で誘導される分離Mtの膨潤やシトクロームc(Cyt. c)の漏出はCsAで抑制された。

次に、アフリカツメガエル(*Xenopus*)の幼生尾部短縮にBaxが関与するとの報告があり、その関与を検討した。ツチガエルの幼生尾部のBax cDNAのアミノ酸配列は、*Xenopus*のそれと相同性が高いが、st. X幼生尾部でもBax遺伝子発現は高く、 T_3 によるさらなる増大は認められなかった。しかしCsA処理で僅かに抑制された。

これらの結果から、 T_3 により誘導される幼生尾部のアポトーシスはミトコンドリアのMPTが重要な働きをし、 T_3 による尾部短縮がCsAにより抑制されるのはMPTの抑制によることが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、アポトーシスによるツチガエル幼生尾部短縮の機構を明らかにする目的で、ミトコンドリアの膜透過性遷移(MPT)の関与を検討したものである。甲状腺ホルモン(T_3)により caspase-3 の活性化や、幼生尾部の短縮が誘導され、これらの変化はサイクロスポリン A (CsA)の前処理で抑制された。しかし、CsA による幼生尾部の Bax 遺伝子発現の抑制は僅かであった。CsA は分離ミトコンドリアの MPT を抑制することをすでに報告しているところから、 T_3 による尾部短縮誘導にはミトコンドリアの MPT を介した機構が示唆される。この機構を検証するため、分離ミトコンドリアに対する T_3 の効果を調べ、 T_3 が、MPT を惹起してミトコンドリアの膨潤やシトクローム c の漏出を引き起こし、これらが CsA で抑制されることを明らかにした。本研究により、 T_3 で誘導される幼生尾部のアポトーシスにはミトコンドリアの MPT が関与し、CsA は MPT の抑制を介して幼生尾部短縮を抑制していることが明らかになり、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。