近年、細胞外マトリックスが細胞の生存維持に重要な役割を持つことが明らかにされつつある。脳特異的コンドロイチン硫酸プロテオグリカンの一つであるホスファカンは、成熟ラット脳海馬の主要な細胞外マトリックス構成分子のひとつであり、神経細胞の生存にも関与している可能性がある。そこでホスファカンの神経細胞死に対する効果を検討した。

ホスファカンコア蛋白のN末端領域と相同な蛋白をヒスチジンタグ（His-tag）という誘導蛋白として大腸菌M15[pREP4]に発現させた。胎生18日目のラット脳から調整した初代培養海馬神経細胞を、培養12日目に250μMのグルタミン酸に暴露し、培養上清中のLDH活性から細胞死を判定した。その結果、融合蛋白の一つ（P1）に神経細胞死促進作用がみられたが、ホスファカンと他の2つの融合蛋白は細胞死に影響を与えないかった。さらに、融合蛋白P1はグルタミン酸なしでも、海馬神経細胞死を引き起こした。

この実験より、種々の神経病理学的条件下でホスファカンが分解され、そのコア蛋白断片が海馬神経細胞死を誘発、促進する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、海馬培養神経細胞の生存と死における脳特異的コンドロイチン硫酸プロテオグリカン、ホスファカンの役割を生化学的ならびに薬理学的に検討したものである。その結果、ホスファカンのコア蛋白質の一部の断片が特異的に海馬培養神経細胞に細胞死を誘発し、さらに、グルタミン酸による細胞死を著しく促進させることを発見した。この研究成果は、神経系における細胞外マトリックスの重要性について有用な知見を加えたもので高く評価される。

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。