

氏名	田 淵 明 子		
授与した学位	博	士	
専攻分野の名称	薬	学	
学位授与番号	博甲第1778号		
学位授与の日付	平成10年3月25日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文題目	Regulation of Redox-Sensitive Molecules by Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide in the Death of Cerebellar Granule Neurons 小脳顆粒細胞ニューロンの神経細胞死における活性酸素、一酸化窒素(NO)による酸化還元(redox)感受性分子の制御機構の解析		
論文審査委員	教授 土屋 友房	教授 山本 格	教授 亀井 千晃
	教授 酒井 正樹	教授 杉尾 剛	

学位論文内容の要旨

本研究は、脳虚血やパーキンソン病等の神経疾患において認められる神経細胞死の過程を、初代培養神経細胞、小脳顆粒細胞(cerebellar granule cells: CGCs)を用いて細胞生物学的に解析することを目的とし、特に神経細胞死の一因である活性酸素と一酸化窒素(NO)に影響を受けうる酸化還元(redox)感受性分子の細胞内制御機構を解析したものである。

解析の結果、NOによる神経細胞死の過程で、redox感受性の転写因子、activator protein-1(AP-1)が急激に消失することが明らかとなった。この消失は、AP-1を構成するc-Fosの転写後の消失によるもので、これは脳虚血で認められる転写と翻訳の解離と同様の現象であることが示された。また、酸化的ストレスによって活性変化するredox感受性酵素、アコニターゼの活性を調べることにより、細胞内redox制御系がCGCsのアポトーシスの過程に重要な役割を果たしている可能性が示された。この解析系は、神経細胞死の機構解明に重要な貢献を果たすものと期待される。

論文審査結果の要旨

神経細胞は脳虚血やパーキンソン病等の神経疾患において死に至ることがある。そのような病的状態には活性酸素や一酸化窒素の過剰生産が関係していると考えられている。ところが、活性酸素や一酸化窒素の影響を受け細胞死に至らしめる細胞内分子とそのメカニズムについてはほとんど解析が行われていない。著者は、活性酸素や一酸化窒素が関係する神経細胞死の過程において、酸化還元感受性分子が細胞死の比較的早い時期から関与しているのではないかと考え、そのような分子に注目しその機能変化を調べることによって神経細胞死の過程を解析した。

著者はまず酸化還元感受性分子である転写制御因子AP-1に着目し、一酸化窒素を介するマウス小脳顆粒細胞ニューロンの細胞死過程における発現の変化を調べた。そしてこの過程でAP-1が急激に消失することを明らかにした。さらにこの消失がAP-1を構成する転写調節因子c-Fosの転写後の消失によるものであることを明らかにした。この消失の際、c-fos mRNAの発現レベルには変化がなく、転写と翻訳が協調していないこと、すなわち解離現象が見られることを明らかにした。一方、神経細胞死に対する細胞内酸化還元制御系の関与について検討を加え、酸化ストレスによって活性が変化することが知られているミトコンドリアのアコニターゼが、細胞内酸化還元状態をよく反映していることを明らかにした。そして、小脳顆粒細胞の細胞死に酸化還元制御系が重要な関わりを持つことを明らかにした。

以上のように、この研究により神経細胞死において細胞内の酸化還元感受性分子が重要な役割を担っていることが示された。なおこの解析系は神経細胞死の機構解明に大きく貢献するものと考えられる。この研究は学術上大変価値あるものであり、博士の学位に値するものと判断する。