

氏 名 鮎 小 建  
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 3546 号  
学 位 授 与 の 日 付 平成 20 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 Involvement of calcineurin in glutamate-induced mitochondrial dynamics in neurons  
(神経細胞におけるグルタミン酸誘導性ミトコンドリアダイナミクスへのカルシニューリンの関与)

論 文 審 査 委 員 教授 阿部 康二 教授 伊達 繁 准教授 池田 正徳

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Alterations in the morphology and movement of mitochondria influence neuronal viability. However, the precise mechanisms of such alterations are unclear. In this study, we showed calcineurin was involved in the regulation of mitochondrial dynamics. Glutamate stimulation inhibited mitochondrial movement and decreased mitochondrial length in neurons. FK506 and cyclosporine A, calcineurin inhibitors, attenuated the effects of glutamate on mitochondrial dynamics. It was also found that glutamate treatment dephosphorylated, a proapoptotic protein, Bad and promoted its translocation to mitochondria in neurons via calcineurin. These results provide important new insights into intracellular signaling pathways that regulate mitochondrial dynamics and neuronal cell death.

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、神経細胞におけるグルタミン酸誘導性ミトコンドリアダイナミクスへのカルシニューリンの関与について、新鮮培養神経細胞を用いて検討したものである。培養細胞へ添加したグルタミン酸により、主として神経軸索内にあるミトコンドリアの移動速度が低下し、同時にミトコンドリアの分割最小化が起こる。In vivo imaging と免疫組織化学染色により、この効果が NMDA 受容体とカルシニューリン、Bad 蛋白などを介して惹起されることを示した。

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。