

氏名 倉 園 昔 子

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 3622 号

学位授与の日付 平成 13 年 9 月 30 日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第 5 条第 2 項該当)

学位論文題目 - Recombinant core protein fragment of phosphacan, a brain specific chondroitin sulfate proteoglycan, promote excitotoxic cell death of cultured rat hippocampal neurons
(脳特異的コンドロイチン硫酸プロテオグリカン, ホスファカンのコア蛋白断片の融合蛋白は培養ラット海馬神経細胞の興奮性細胞死を促進する。)

論文審査委員 教授 小川 紀雄 教授 阿部 康二 教授 徳永 勲

学位論文内容の要旨

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) との融合蛋白として大腸菌 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 250 μ M 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。