

論文審査の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|------|---|---|---|---|
| 報告番号 | ※ | 甲 | 第 | 号 |
|------|---|---|---|---|

氏 名 竹内 誠治

論 文 題 目

Tomosyn Negatively Regulates Arginine Vasopressin Secretion in Embryonic Stem Cell-Derived Neurons

(Tomosyn は胚性幹細胞由来ニューロンにおいてバゾプレシン分泌を抑制的に制御する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

押 田 芳 治 


名古屋大学教授

委員

阿 部 健 治 


名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

指導教授

有 馬 寛 

論文審査の結果の要旨





今回、バソプレシン (AVP) 分泌顆粒の分泌機構を解明する為に、下垂体後葉における SNAP25 との相互作用分子の検索をプロテオミクスの手法を用いて行った。GST プルダウンアッセイ法と質量分析法を組み合わせることで、下垂体後葉での tomosyn の初の同定に至り、免疫沈降実験にて SNAP25・syntaxin1 と SNARE 複合体を形成することが示された。AVP 分泌における tomosyn の役割を検討するために mouse ES 細胞から分化誘導した AVP 細胞を含む培養系 (ES-AVP 培養系) を利用したが、同培養系における遺伝子工学的検討により tomosyn は AVP 分泌を抑制的に制御することが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Tomosyn は syntaxin-1 結合蛋白として大脳において 1998 年に初めて同定され、ラット副腎褐色細胞腫由来細胞・インスリン産生細胞などを用いた検討でも本研究と同様に開口放出を抑制的に制御するとされている。下垂体後葉における特異的な事象は本研究において未確認であり、今後の検討課題である。
2. mRNA 発現がない下垂体後葉において tomosyn が局在を示した理由として、①視床下部神経核 (室傍核・視索上核) から下垂体後葉への軸索輸送が常時生じるのではなく必要時のみ生じる可能性、②下垂体後葉に tomosyn が貯蔵される機構が備わっている可能性、③下垂体後葉に tomosyn が再利用される機構が備わっている可能性を考える。
3. Tomosyn の制御機構として、Rho-ROCK 系やプロテインキナーゼ A によるリン酸化を介した活性化調整機構が知られている。Tomosyn の発現量以上に、その活性化調整が AVP 分泌を規定している可能性がある。また生体内では脱水等の分泌刺激により血清 AVP 濃度が数倍以上に上昇するが、今回我々の検討に用いた ES-AVP 培養系において分泌刺激における AVP 濃度上昇は約 2 倍に留まったことから、培養系の問題も考えられる。
4. 中枢性尿崩症 (central diabetes insipidus, CDI) は AVP の分泌障害によって特徴づけられ多尿を来す疾患である。CDI 患者の約半数は病因が不明でありその究明が臨床上求められている。CDI 患者における tomosyn の遺伝子変異スクリーニングは次の重要な課題である。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|-------|--|---|----|------|
| 報告番号 | ※甲第 | 号 | 氏名 | 竹内誠治 |
| 試験担当者 | 主査 柳岡 芳治  門松 貞治  長谷川 好規  指導教授 有馬 寛  | | | |

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 他組織における Tomosyn の作用および下垂体後葉における特異性について
2. 下垂体後葉に Tomosyn が局在を示した意義について
3. 遺伝子工学的実験による Tomosyn の蛋白発現量の変化の割に、AVP 分泌に対する影響が軽微であった理由について
4. Tomosyn の臨床における重要性および今後の展望について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。