

琉球大学学術リポジトリ




Tescalcin is a potential target of class I histone deacetylase inhibitors in neurons

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2017-05-16 キーワード (Ja): キーワード (En): Tescalcin, Calcineurin B homologous protein, Histone deacetylase, Valproate acid, Trichostatin A, Suberoylanilide hydroxamic acid 作成者: 高松, 岳矢 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/36639

平成29年1月27日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	高松 岳矢
論文審査委員	審査日	平成 29 年 1 月 23 日	
	主査教授	筒井 正人	
	副査教授	荻谷 研一	
	副査教授	榎田 真一	
(論文題目)			
Tescalcin is a potential target of class I histone deacetylase inhibitors in neurons テスカルシンは神経細胞におけるクラス1ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の標的遺伝子である。			
(論文審査結果の要旨)			
本研究の背景と目的、研究内容、研究成果の意義、および学術的水準に関して審査し、以下のような審査結果を得た。			
1. 背景と目的 クラス1ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬は神経関連遺伝子の転写促進を介して、神経細胞の成長促進、マウスの記憶増強などの作用を持つと考えられている。しかし、クラス1 HDAC 阻害薬の詳細な作用メカニズムや標的遺伝子は完全にはわかっていない。これまでの研究から、クラス1 HDAC 阻害薬は多くの遺伝子の発現に影響を与えると考えられるが、それらクラス1 HDAC 阻害薬の標的遺伝子群のなかには、クラス1 HDAC 阻害薬によって発現が特に強く促進され、神経保護や成長促進に重要な機能をもつ遺伝子が含まれる可能性がある。そこで本研究はそのような標的遺伝子の同定を目的とした。			
2. 研究内容 本研究の内容は以下の通りである。			
(1) 代表的なクラス1 HDAC 阻害薬バルプロ酸ナトリウム (VPA) をマウス大脳初代培養細胞に添加し DNA マイクロアレイを用いた網羅的転写解析を行った。VPA によって特に強く発現が亢進した 21 遺伝子を選び、各遺伝子のマウス臓器での発現量を解析し、特に脳での発現量が多い 8 遺伝子に絞りこんだ。			
(2) これらの遺伝子についての過去の文献を検索した。テスカルシンは海馬に多く分布するカルシウムイオン結合タンパク質で、遺伝研究では海馬体積とテスカルシンの関連が示唆されているが、これまでに神経細胞での機能の報告はなかった。以上のことから、クラス1 HDAC 阻害薬の新規標的候補としてテスカルシンに着目した。			
(3) VPA 以外のクラス1 HDAC 阻害薬を用いてテスカルシンの発現誘導を解析した。マウス海馬神経細胞において、クラス1 HDAC 阻害薬に共通してテスカルシンの発現が増加するこ			

とを明らかにした。

- (4) マウス海馬神経細胞にテスカルシンを強制発現させた。対象群と比較して、神経突起の著明な伸長が観察された。

以上より、テスカルシンはクラス1 HDAC 阻害薬の潜在的な標的遺伝子であることと、テスカルシンは神経突起の伸長に関与する可能性が示された。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究は、これまで作用標的が不明であったクラス1 HDAC 阻害薬の神経成長促進的作用において、テスカルシンが潜在的な標的遺伝子の一つであるという新たな知見を示している。今回の研究結果は、テスカルシンが海馬神経細胞の成長促進に重要な機能をもつ可能性を明らかにした上、クラス1 HDAC 阻害薬の詳細な作用メカニズムの解明への新たな足がかりを示しており、本論文は学術的に意義深く国際的にも評価される論文である。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
3 *印は記入しないこと。