

氏名	藤村篤史
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 4625 号
学位授与の日付	平成24年9月27日
学位授与の要件	医歯薬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 Expression of a Constitutively Active Calcineurin Encoded by an Intron-Retaining mRNA in Follicular Keratinocytes  
(イントロン含有mRNAによりコードされる恒常活性型カルシニューリンの毛包内ケラチノサイトにおける発現)

論文審査委員 教授 岩月啓氏 教授 大内淑代 准教授 難波祐三郎

#### 学位論文内容の要旨

毛周期制御機構においてカルシニューリン/活性化T細胞核性因子(CaN/NFAT)経路は、CaN阻害剤であるシクロスポリンなどの免疫抑制剤が多毛症を誘導するという臨床的事実から、重要な役割を果たしていることが示唆されている。CaN/NFAT経路の活性化には細胞内カルシウム濃度の上昇によるCaNの脱リン酸化酵素活性が必須であるが、ケラチノサイトの培養には低カルシウム培地を用いる必要があり、そうした低カルシウム環境でのCaN/NFAT経路の調節についてはこれまで明らかになっていなかった。我々は毛包内ケラチノサイトに特異的に発現しているCaNのスプライシングバリエントが恒常活性体としてNFAT経路を制御していることを明らかにした。このバリエントは低カルシウム環境でもNFATを活性化し、結果として毛周期を抑制的に調節していることがわかった。さらにCaN/NFAT経路により調節され毛周期を抑制する因子としてCyclin G2を同定した。これらの知見はCaN阻害剤による多毛症の誘導メカニズムをうまく説明する結果であり、毛周期の複雑な制御機構の一端を解明することに寄与するものである。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、毛周期を制御するカルシニューリン・活性化T細胞核内因子(CaN/NFAT)経路において、低カルシウム培養条件で恒常的に発現しているCaNの新規スプライシングバリエント(CaAβ)が存在することを示した。さらに、その機能がNFATを活性化して、細胞周期における抑制系蛋白であるcyclinG2を介して毛周期を抑制的に調節していることを明らかにした。この経路は、CaN阻害薬として臨床で用いられているシクロスポリンなどの免疫抑制薬の副反応として多毛が生じる機序を論理的に説明し得るものである。

本研究は、今後の毛髪研究と治療薬開発における重要な知見を含んでいる。予備審査における本研究者の質疑応答は的確であり、十分な学術的知識を有すると判断した。

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。