



Title	Regulation of alternative splicing of caspase-2 through an intracellular signaling pathway in response to pro-apoptotic stimuli
Author(s)	岩永, 希
Citation	(2007-03-20)
Issue Date	2007-03-20
URL	http://hdl.handle.net/10069/7468
Right	

This document is downloaded at: 2017-09-21T19:40:03Z

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 82 号	氏名	岩永 希
学位審査委員	主査	近藤 宇史	
	副査	伊藤 敬	
	副査	由井 克之	
論文審査の結果の要旨			
<p>1. 研究目的の評価</p> <p>本研究は、選択的 splicing の機序を明らかにすることを目的として、ミトコンドリアからのチトクローム C の放出を制御するアポトーシス関連因子 Caspase 2(Casp-2)について詳細な検討を加えたもので、目的は十分に妥当である。</p>			
<p>2. 研究手法に関する評価</p> <p>ヒト U937 培養細胞株を用い、種々の薬剤によるアポトーシス誘導刺激を加えた後に RNA を抽出し、RT-PCR 法で Casp-2 の splicing variant の検出を行った。同時にミトコンドリア膜電位の低下をアポトーシスの指標として測定した。細胞内情報伝達酵素や脱リン酸化酵素の特異的阻害剤やセラミドを加えた後の splicing variant 発現を測定した。これらの手法は妥当である。</p>			
<p>3. 解析・考察の評価</p> <p>上記手法で解析した結果、薬剤刺激でアポトーシスの誘導と Casp-2 の splicing variant の出現を認めた。特にエトポシド刺激によって、濃度と時間依存性に variant の誘導を認めた。脱リン酸化酵素 PP1 の阻害によって variant の抑制が見られたが、MAPK 阻害剤では効果が見られなかった。セラミドは variant の誘導を促進した。これらの結果から、正常の Casp-2 に拮抗する splicing variant の誘導に SR タンパクの PP1 による脱リン酸化の関与が強く考えられた。今後、免疫疾患の成立に関与するサイトカインの受容体や他のアポトーシス関連因子についても splicing variant の制御研究を行い、臨床的意義を明らかにすることが期待される。</p>			
<p>以上のように本論文は自己免疫疾患研究の新展開に貢献することが大であり、審査員は全員一致で博士（医学）の学位に値するものと判断した。</p>			