

## (論文内容の要旨)

細胞内のカルシウム ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 濃度上昇は筋収縮、神経伝達物質の放出、および遺伝子発現の調節など様々な細胞応答を引き起こす。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇を引き起こす機構として  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルが担う細胞外からの  $\text{Ca}^{2+}$  流入が存在する。近年、新たな  $\text{Ca}^{2+}$  透過型カチオンチャンネルである Transient receptor potential (TRP) チャンネルが注目され、TRP チャンネルを介した  $\text{Ca}^{2+}$  流入の生理的重要性が認識されつつある。TRP は、29 種類のホモログが 6 つのサブファミリー (M、C、V、A、ML、P) を構成しており、エネルギー・酸化還元状態、温度、プロトン、浸透圧等の物理化学的なパラメーターによって活性化されるカチオンチャンネル群である。

本論文は 3 章から構成され、1 章と 2 章では TRPM ファミリーのひとつであり活性酸素種によって活性化される TRPM2 の生理的役割と活性化機構の詳細について、そして 3 章では TRPC ファミリーに属する TRPC5 の新規活性化機構について述べている。

序論では、細胞内における  $\text{Ca}^{2+}$  の生理的意義および重要性、そして本研究の対象となった TRP チャンネルの位置づけ、および本研究の意義などがまとめられている。

第 1 章では、過酸化水素などの活性酸素種によって活性化される TRPM2 の生理的役割の解明を行った。単球/マクロファージにおいて TRPM2 を介した  $\text{Ca}^{2+}$  流入が好中球の遊走を引き起こすケモカイン産生に関与していることが明らかになった。また TRPM2 ノックアウトマウスを用いた解析により単球/マクロファージから TRPM2 依存的に産生されたケモカインが炎症部位への好中球の集積を惹起し、病態の悪化に関与していることが明らかになった。

第 2 章では、未だに不明な点が存在する活性酸素種による TRPM2 の活性化機構の解明を行った。TRPM2 はチロシンキナーゼである Janus kinase により TRPM2 の 264 番目のチロシン残基のリン酸化を受けることが明らかになった。この TRPM2 のリン酸化は TRPM2 の活性酸素種への感受性の増大、および TRPM2 の形質膜上への移行を惹起し、活性酸素種による TRPM2 の活性化に重要な役割をしていることが明らかになった。

氏名	山本 伸一郎
----	--------

(論文内容の要旨)

第3章では、TRPC5 が NO によってシステイン残基のニトロシル化および酸化的修飾を介して活性化され、内皮細胞において TRPC5 が内皮型 NO 合成酵素の活性化の  $\text{Ca}^{2+}$  供給源として機能していることを初めて明らかにした。さらに温度感受性チャネルである TRPV1, V3, V4 もまた NO によって活性化されることも明らかになった。この研究によりシステイン残基の酸化的修飾によって活性化される TRP channel 群という新しいカテゴリーを提示することができた。

結論では本論文で得られた成果について要約している。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、TRP チャネルの生理的役割および新規活性化機構の研究成果についてまとめたものである。得られた成果は次の通りである。

(1) 過酸化水素などの活性酸素種によって活性化される TRPM2 の生理的役割の解明を行った。単球/マクロファージにおいて TRPM2 を介した  $\text{Ca}^{2+}$  流入が好中球の遊走を引き起こすケモカイン産生に関与していることが明らかになった。また TRPM2 ノックアウトマウスを用いた解析により単球/マクロファージから TRPM2 依存的に産生されたケモカインが炎症部位への好中球の集積を惹起し、病態の悪化に関与していることが明らかになった。そして、TRPM2 が新規抗炎症薬の創薬ターゲット分子になる可能性を提示した。

(2) TRPM2 と TRPC5 の新規活性化機構をそれぞれ明らかにした。特に TRPC5 については、TRPC5 が NO によってシステイン残基のニトロシル化および酸化的修飾を介して活性化され、その活性化機構が温度感受性チャネルである TRPV1, V3, V4 も保存されており、この研究によりシステイン残基の酸化的修飾によって活性化される TRP channel 群という新しいカテゴリーを提示した。

以上、本論文では、これまでに報告例がない TRPC5 と TRPM2 の新規活性化機構、および TRPM2 の生理的役割を明らかにした。得られた成果は、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成20年7月29日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。