

# Calcineurin による脳型 NBCe1 特異的な細胞膜発現調節機構

-脳型 NBCe1 の中枢神経系における機能解明に向けて-

申請者氏名 長谷川 尚美

## 【論文内容の要旨】

脳に特異的に発現している脳型 Sodium bicarbonate co-transporter (NBCe1-C) は、小脳のアストロサイト（バグマングリア）の細胞膜に発現してシナプス間隙の pH 恒常性の維持を担っている。本研究では、NBCe1 アイソフォームの中でも NBCe1-C の細胞内特異的 C 末端領域に着目して、この領域に結合する分子の検索とその機能解析を行った。その結果、結合分子としてカルシウム・カルモデュリン依存性脱リン酸化酵素であるカルシニューリン (calsineurin: CaN) を同定した。さらに、CaN 結合領域を決定し、その結合には CaN の脱リン酸化活性は必要無かった。しかし、過剰発現系細胞での解析で、NBCe1-C の細胞膜発現には CaN の脱リン酸化活性が必要であった。また、CaN による NBCe1-C の細胞膜発現と同時に、細胞内 pH の上昇を観察し、bicarbonate ion の細胞内輸送の上昇を伴っていることが推察された。さらに、CaN の脱リン酸化タンパク質として結合分子の NBCe1-C を想定した。細胞膜輸送のメカニズムとして NBCe1-C の糖鎖修飾の関与を示唆した。最後に、NBCe1-C 安定発現細胞 HeLa 細胞を樹立し、細胞内カルシウムイオン動員による NBCe1-C の細胞膜発現誘導を観察し、この現象が CaN 阻害薬である FK506 でキャンセルされることを見出した。

以上、本研究成果は、脳内 pH 恒常性の維持・破綻による病態モデルにおける治療薬創製の基盤研究としても位置づけられる。

## 【審査結果の要旨】

本研究により、NBCe1-C の細胞膜発現に、カルシウム信号系が CaN の作用を介して関与していることが示唆された。さらに、本成果は、精神疾患や神経学的障害に CaN-NBCe1-C が関与する可能性を含む学術的な波及効果がある。加えて、本成果の中核での検討について興味もたれる。よって、博士（薬学）の学位を授与するに充分値すると認めた。

平成 31 年 3 月

(主査) 渡邊 泰男

(副査) 石井 功

(副査) 伊東 進