

## ～ 結城賞 ～

## 略 歴



藤村 篤史

昭和58年 6月29日生

平成21年 3月 岡山大学医学部医学科卒業

平成21年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学

岡山大学病院卒後臨床研修開始

ARTプログラム第1期生

平成23年 3月 岡山大学病院卒後臨床研修修了

## 研究論文内容要旨

毛髪は高度に分化した器官であり、その成長と退行の制御には内外からの種々のシグナル伝達に関連している。そのうちカルシニューリン (Cn)/NFAT経路は、Cnの酵素活性阻害剤であるシクロスポリン (CsA) やタクロリムス (FK506) などの免疫抑制剤が多毛症を誘導するという臨床的事象から、毛周期制御において重要な役割をもつことが示唆されている。Cnはカルシウム依存性の脱リン酸化酵素であり、NFATを脱リン酸化することでその核内移行・遺伝子発現調節を促進していることが知られている。Cnは触媒サブユニットであるAサブユニット (CnA) と調節サブユニットであるBサブユニットからなるヘテロダイマーを形成する。CnAは触媒ドメイン、CnB結合ドメイン、カルモジュリン (CaM) 結合ドメイン、そしてC末端に自己抑制ドメインを有し、細胞内カルシウム濃度の上昇に応答してCnBおよびCaMが結合することで自己抑制ドメインが触媒ドメインから構造的に解離することで酵素活性を有するようになる。今回我々は、毛包内ケラチノサイト特異的に発現する恒常活性型のCnAを同定した。このバリエーションは選択的スプライシングにより自己抑制ドメインを欠失しており、そのためカルシウム非依存的にNFATを活性化し、細胞周期抑制因子であるCyclin G2の発現を促進することで毛周期を抑制的に制御していることがわかった。さらに我々は上記の知見に基づいて、毛包内での恒常活性型Cn/NFAT経路を遮断するペプチドを用いて局所的に強力な発毛を誘導することに成功した。今回の我々の研究成果は、複雑な毛周期制御機構の一端を解明した点で画期的であり、それをさらに創薬へと応用する筋道をつけた点で社会的にも価値のあるものである。