

Title	Studies on a functional role of myelin proteolipid protein (PLP) in glial differentiation
Author(s)	鹿川, 哲史
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	https://doi.org/10.11501/3064558
DOI	10.11501/3064558
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	鹿 川 哲 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 1 0 4 8 8 号
学位授与年月日	平成 4 年 12 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科 生物化学専攻
学位論文名	Studies on a functional role of myelin proteolipid protein (PLP) in glial differentiation (グリア細胞分化におけるミエリンプロテオリピド蛋白質の機能解析)
論文審査委員	(主査) 教授 畠中 寛 (副査) 教授 中川 八郎 教授 松原 央 岡崎国立共同研究機構 教授 池中 一裕

論 文 内 容 の 要 旨

申請者は脊椎動物の中樞神経系グリア細胞の発生と分化に関与する分子を、グリア細胞の分化異常を示すジンピー突然変異マウスを中心に、分子生物学的手法などを用いて様々な角度から検討した。ジンピー変異は、中樞神経系ミエリンの構造蛋白質と考えられていたミエリンプロテオリピド蛋白質 (PLP) 遺伝子内に同定されていた。しかし、ジンピーではグリア細胞の分化異常が生じることから、PLP 遺伝子産物がミエリン形成期以前に産生され、グリア分化促進因子としての機能を有していることが考えられていた。

申請者はポリメラーゼチェーンリアクション (PCR) 法を導入した高感度な検出系を開発し、中樞神経系発生の初期段階である胎生11日のマウス胎仔脳に既に PLP 遺伝子のオルタナティブスプライス産物 DM-20が産生されていることを明らかにした。この発現はグリア細胞の分化が盛んな胎生14日から16日に増大していた。また幼弱期のジンピーマウスでは、異常な構造の DM-20のみが発現しており、正常な DM-20の欠落がグリア細胞の分化異常を引き起こしたことが考えられた。又、各種培養細胞系における PLP 遺伝子の発現を検討し、DM-20は神経系の細胞に普遍的に存在する分子である可能性も示した。以上のことからDM-20がグリア細胞の分化時期に一致して発現しており、グリア細胞の分化因子としての機能を有することが示唆された (Part 1)。

更に申請者は DM-20の機能を検討するため、マウスゲノムライブラリーよりクローニングした PLP 遺伝子用い、トランスジェニックマウスを作製した。PLP 遺伝子を過剰に発現した PLP トランスジェニックホモ接合体マウス (plp/plp) は企図振戦、硬直性痙攣など PLP 遺伝子内に突然変異を有するジンピーマウスと全く同様の表現型を示し、免疫組織化学でもミエリン形成不全が観察された。また、ヘテロ接合体マウス (plp/-) も生後数カ月以内に下肢の硬直などの症状を発症し、脳には脱髄像が観察された。これらの原因を RNA レベル及び蛋白質レベルで検討したところ、胎生16日のトランスジェニックマウス脳内には PLP 遺伝子のコピー数に比例した DM-20-mRNA の産生が検出され、これは症状の程度とも一致していた。すなわち、胎生期の DM-20の産生量がトランスジェニックマウスの形質を規定していることが示唆された (Part 2)。

これらのことから胎生期に産生されている DM-20あるいはその修飾分子がグリア細胞の分化に重要な機能を有し

ていることが強く示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、中枢神経系ミエリン蛋白質であるミエリンプロテオリピド (PLP) の脳機能へ果たす役割を、遺伝子・蛋白質・組織・個体の各レベルで詳細に機能解析したものである。遺伝子レベルではPCRの手段を、また個体レベルではトランスジェニックマウスの作製を効果的に用いて、所期の成果を挙げており、博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。