



Title	新規神経栄養因子タンパク質の研究 : cDNAクローニングおよびその動物細胞における発現
Author(s)	改正, 善彦
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38702
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名 改 正 善 彦

博士の専攻分野の名称 博 士 (工 学)

学 位 記 番 号 第 1 0 8 3 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 5 年 5 月 27 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 新規神経栄養因子タンパク質の研究：

cDNAクローニングおよびその動物細胞における発現

論文審査委員 (主査)
教 授 大嶋 泰治

教 授 今中 忠行 教 授 新名 惇彦 教 授 卜部 格

教 授 二井 将光

論 文 内 容 の 要 旨

神経栄養因子は、神経細胞の生存と機能発現のために、極めて重要なタンパク質因子であり、神経細胞の機能低下による疾患に対し治療効果が期待されている。本論文は、新しい医薬品の開発を目指して、新規な神経栄養因子をコードする遺伝子のクローニングを行い、その動物細胞における発現を試みた成果をまとめたもので、以下の7章から構成されている。

第1章は緒論であり、これまでの神経栄養因子に関する研究について述べ、本研究の目的と意義を明らかにしている。

第2章では、神経栄養因子の一つであるヒト神経成長因子(NGF)をコードする遺伝子をプローブとして、ヒトグリオーマ細胞よりのcDNAバンクより、新しい因子(nerve growth factor 2; NGF-2と命名)をコードするcDNAのクローニングを行っている。さらにその塩基配列を決定することにより、NGF-2はプレプロ型として翻訳され、その塩基配列および推定されるアミノ酸配列は、ヒトNGFのそれらと約60%の相同性があることを明らかにしている。

第3章では、ヒトNGF-2をコードするcDNAをSV40ウィルスの複製起点をもつベクターに結合し、サル腎臓由来のCOS-7細胞株において発現させたところ、そのプレプロ型から成熟体が産生されることを示している。

第4章では、ラット副腎髄質由来の株化細胞が特異な形態変化を示すことおよびニワトリ末梢神経の初代培養細胞の生存が維持されることより、ヒトNGF-2がこれらの細胞においても生理作用を示すことを確認している。

第5章では、ラット脳内の各发育段階での各種NGFタンパク質(ラットNGF, NGF-2および脳由来神経栄養因子)をコードする遺伝子の発現は、遺伝子によって異なる発現経過を示すことを明らかにし、中枢神経系の发育において、これらの因子が異なる役割をもつことを示唆している。

第6章では、本研究のとりまとめを行なうとともに、今後の課題を展望している。

第7章では、本研究の内容の要点をまとめている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、新しい医薬品の開発を目指して、新規な神経栄養因子をコードする遺伝子のクローニングを行い、その動物細胞における発現を試みたものであり、主な成果は以下のとおりである。

- (1) 神経栄養因子の一つであるヒト神経成長因子 (NGF) をコードする遺伝子をプローブとして、NGF-2 と命名する新規の nerve growth factor をコードする cDNA をヒトグリオーマ細胞よりの cDNA バンクより得ている。またその塩基配列を決定することにより、NGF-2 はヒト NGF と約60%の相同性をもつタンパク質であり、プレプロ型として産生されることを明らかにしている。これにより NGF 以外にも類似の因子が存在することを明らかにしている。
- (2) ヒト NGF-2 をコードする cDNA に、マウス白血病ウィルス由来のエンハンサー領域と SV40ウィクス T-抗原プロモーターを接続したベクターを構築し、サル腎臓由来の COS-7 細胞株に導入することにより、NGF-2 タンパク質の生産に成功している。
- (3) 上記の NGF-2 産生培養液により、ラット副腎髄質由来の株化細胞が特異な形態変化を示し、ニワトリ末梢神経の初代培養細胞の生存が維持されることより、ヒト NGF-2 がこれらの細胞に対して生理作用を示すことを確認している。
- (4) ラットの NGF 遺伝子、NGF-2 アナログ遺伝子および脳由来神経栄養因子遺伝子は、脳の各発育段階によって、互いに異なる発現経過を示すことを明らかにし、これらの因子が中枢神経系の発育に対して異なる役割を果たすことを示唆している。特に NGF-2 アナログ遺伝子は脳の発達初期に強く発現することから、脳神経系の構築に重要であることを示唆している。

以上のように、本論文は神経栄養因子の一次構造と機能およびその生産に関して多くの知見を与えており、これらの成果は脳生理学はもとより、神経栄養因子の医薬品への応用を考える上で貢献するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。