



Title	Cloning and Expression of Myelin-associated Oligodendrocytic Basic Protein : A Novel Basic Protein Constituting the Central Nervous System Myelin
Author(s)	山本, 洋一
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39002
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	山本 洋一
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第11789号
学位授与年月日	平成7年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	Cloning and Expression of Myelin-associated Oligodendrocytic Basic Protein : A Novel Basic Protein Constituting the Central Nervous System Myelin (中枢神経系髓鞘を構成する新しい塩基性蛋白質のクローニング)
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 忠三
	(副査) 教授 柳原 武彦 教授 祖父江憲治

論文内容の要旨

【目的】

脊髓は小脳に比べて白質を多く含み、又、運動ニューロン病などの神経疾患で変性のみられる脊髓前角細胞を含む組織である。脊髓に優位に発現する遺伝子をスクリーニングすることにより、脱髓あるいは運動ニューロン病に関与する遺伝子のクローニングを試みた。

【方法】

6週齢ラット脊髓のcDNAライブラリーを作製し、脊髓及び小脳のcDNAをプローブとしておよそ3000プランクのdifferential screeningを行い、脊髓優位に発現しているクローニングを得た。それらは5'及び3'側から遺伝子構造を決定しホモロジー検索の後、未知の遺伝子についてはcRNA probeを用いたin situ hybridization法によりその発現部位を検索した。未知の遺伝子の中でオリゴデンドロサイトに最も高頻度で発現している遺伝子myelin-associated oligodendrocytic basic protein (MOBP)についてはそのアイソフォーム及びヒトのcounterpartをクローニング化し、全構造を決定した。MOBPの遺伝子頻度はplaque hybridizationによってproteolipid protein (PLP), 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNP)と比較した。更にMOBPのN末端及びC末端の合成ペプチドに対する抗体を作製しその蛋白の発現を検討した。

【結果】

3000プランクのdifferential screeningにより得た94クローニングの遺伝子構造を決定したところ67の既知のクローニングと27の未知のクローニングを得た。既知のクローニングは髓鞘及び細胞骨格蛋白、酸化還元反応に関与する蛋白、転写翻訳に関与する蛋白をコードする遺伝子であった。未知の遺伝子のうち肝臓に発現していない13遺伝子はin situ hybridizationの結果5つはオリゴデンドロサイトに主に発現していた。このうち最も発現頻度の高いMOBPの遺伝子頻度はPLPの53%で、一般的に3番目に髓鞘に多く発現していると考えられているCNPよりも多く発現していた。ノザン・ウェスタンプロット解析の結果から、少なくとも2つのアイソフォームがあることが明らかになった。ヒトのcounterpartでは10個のアミノ酸が4回繰り返すプロリンに富む構造を持つ塩基性小分子であったが、従来の蛋白とはホモロジーを有していなかった。in situ hybridization、免疫組織化学、電子顕微鏡により、オリゴデンドロサイトが產生し、中枢神経髓鞘に局在する蛋白であることが明らかになった。

【総括】

このスクリーニングの結果、脊髄に多く発現する遺伝子構成が明らかになった。今回クローニングされた MOBP は遺伝子頻度の高い塩基性小分子という特徴をもち、これらの点は既に多方面から研究されている髓鞘構成分子である myelin basic protein (MBP)と同じである。MBP と MOBP の大きな相違点は、MOBP は末梢の髓鞘には発現していないことと、プロリンを多く含む繰り返し構造を持つという非常にユニークな点である。遺伝子頻度の高い髓鞘に発現する遺伝子の多くは脱髓疾患に関係していることが明らかになっており、MOBP は多発性硬化症を含む中枢の脱髓疾患に関与していることが期待される。

論文審査の結果の要旨

本研究は、中枢の髓鞘を構成する新しい蛋白をコードする遺伝子の、cDNA の塩基配列を決定し、その抗体を作製し、その局在を明らかにした。この蛋白は、myelin basic protein と多くの特徴を、共有するが、中枢にしか存在せず、プロリンを多く含む繰り返し構造を持つ非常にユニークなものである。髓鞘の研究に新しい知見を加えるものであり、脱髓疾患の解明に寄与することが期待される。以上の理由から、本研究は博士論文に値するものである。