

Title	大脳皮質優勢発現を示す新規遺伝子のクローニングとその発現解析
Author(s)	永野, 隆
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39032">https://hdl.handle.net/11094/39032</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	ながの たかし 永野 隆
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 11814 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 医学研究科外科系専攻
学位論文名	大脳皮質優勢発現を示す新規遺伝子のクローニングとその発現解析
論文審査委員	(主査) 教授 越智 隆弘  (副査) 教授 三木 直正 教授 遠山 正彌

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

大脳皮質は系統発生的にみて哺乳類で特に発達しており、「知」の中核としての機能を担うなど中枢神経系のなかでもその働きは特殊である。成熟大脳皮質に発現している遺伝子はおびただしい数にのぼると考えられるが、既知遺伝子の働きだけで大脳皮質の機能を説明することはできないのが現状であり、多くの重要な遺伝子がまだ未知のまま残されていると考えられる。特に、大脳皮質特有の機能には大脳皮質特異的な未知遺伝子も少なからず関与していると思われ、そのような遺伝子の解析は大脳皮質の機能を解明する上で不可欠と考えられる。

本研究は、成熟大脳皮質に優勢発現を示す新規遺伝子を単離し、その構造と脳内発現について解析したものである。

#### 【方法ならびに成績】

この新規遺伝子の断片は、発生途上の脳において時期・部位特異的に発現する遺伝子を mRNA differential display 法によって検索する過程で得られたものである。すなわち、生後24時間以内 (P0) のラットの橋核 (basilar pons) と大脳皮質より mRNA を抽出後 display し、前者に特異的と思われる遺伝子断片31個を選択した。それぞれの塩基配列を決定し、11個の未知遺伝子断片を得た。各遺伝子断片に対しそれぞれ2種類の RNA プロブ (いずれかが antisense プロブ、もう一方が sense プロブに相当する) を作成してそれぞれの脳内発現を in situ ハイブリダイゼーション法にて検討した結果、このうちの1遺伝子断片 (これを #103クローンと命名した) の antisense プロブと考えられるプロブが、成熟大脳皮質に強い陽性シグナルを示し、対応する遺伝子が成熟大脳皮質に優勢発現を示すことが示唆された。

この遺伝子 (#103クローンをその一部とする遺伝子; 仮に #103遺伝子と呼ぶ) cDNA の全長を得るために #103クローンをプロブとして P0 マウス全脳 cDNA ライブラリーをスクリーニングし、10種類の陽性クローンを得た。これらの相互関係を調べたところ、#103遺伝子 cDNA は中央の共通部分を挟んでその 5'側・3'側のいずれにも2種類の塩基配列のバリエーションを持ち、合計4種類のバリエーションが存在することが明らかとなった。更に、open reading frame の検討から #103遺伝子産物にも同様に4種類のバリエーションが存在することが予想され、これらは hydrophobicity plot のパターンから分泌蛋白質であると推定された。

#103クローンは #103遺伝子 cDNA の中央の共通部分を含むため、上記の RNA プロブを用いた in situ ハイブリダイゼーションの結果は #103遺伝子の転写産物4種類の分布を合わせて表わしていることになる。そこで4種類

の転写産物それぞれの脳内分布を個別に調べるために、cDNAの5'側・3'側のそれぞれ2種類のバリエーション部分に相補的な4種類のoligonucleotideプローブを用いてin situハイブリダイゼーションを行った。その結果、成熟脳における4種類の転写産物の分布はそれぞれ異なっていた。また、いずれの転写産物もP0の大脳皮質での発現はわずかであるのに対し、成熟脳でわずかな発現しか見られない視床にはP0において一部の転写産物の著しい局在が観察された。

#### 【総括】

本研究において単離した遺伝子は成熟大脳皮質において強い発現を示す一方、生直後の未熟な大脳皮質ではほとんど発現が認められないという特徴を有する。以上の結果は、この新規遺伝子が成熟した大脳皮質機能の発現に関与していることを示唆すると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

機能的にも系統発生的にも特殊な神経系である大脳皮質の営みには、物質レベルにおいても大脳皮質に特異的な多数の遺伝子の関与が考えられる。しかし実際には、その候補となり得る既知の遺伝子はさほど多くない。本研究では成熟大脳皮質に優勢発現を示す新たな遺伝子の単離に成功した。この遺伝子は成熟大脳皮質にて強い発現を示す一方で層構造など基本的な構築を既に持つ生直後の大脳皮質における発現はわずかであり、成熟大脳皮質の機能発現に関与するものであることが示唆される。この遺伝子産物は既知ファミリーには属さないと思われるが、転写産物4種類のうち成熟大脳皮質に発現している2種類は発現量も多く、その重要さがうかがわれる。以上のように、本研究は成熟大脳皮質機能の発現メカニズムを理解する1つの新しい手がかりを与え得る点で有意義であるといえる。