OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Brain Protein Serine Kinases Fluctuated Synchronously with Rhythmic Neural Activity
Author(s)	田丸, 輝也
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39051
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【26】

氏名	田丸輝也（たまるてるや）
博士の専攻分野の名称	博士（理学）
学位記番号	第 11738 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 理学研究科生物化学専攻
学位論文名	Brain Protein Serine Kinases Fluctuated Synchronously with Rhythmic Neural Activity （周期的神経活動に伴って変動する脳プロテインセリンキナーゼ）
論文審査委員	（主査） 教授 中川 八郎 （副査） 教授 長谷 俊治　教授 浅野 朗

論文内容の要旨

本研究では学習，概日リズムなどにみられる神経活動の周期性という比較的長時間にわたる現象においての細胞内情報伝達の周期性を細胞分裂周期に類似性を求めて分子レベルで解明し，その知見を踏まえて上記の生理現象を解明することを試みた。この過程で神経活動の周期性に伴って活性変化を示すプロテインキナーゼを発見し，その機能を明らかにすることを目的にした。

ラット脳の各発達段階について従来から細胞周期の1つの指標とされている種々のヒストンH1キナーゼ活性を測定した。その結果，脳の成熟に伴って，$p13^{suc1}$結合性，Cyclin D1依存性キナーゼ活性が増大することを見い出した。Cyclin D1は成熟脳ではあらゆる種類のニューロンの後シナプス部位の細胞体，樹状突起に局在したが，グリアには殆ど検出できなかった。さらに神経成長因子（NGF）刺激によるPC12細胞の神経分化過程について発現を調べたところ，増殖を一旦停止させてからNGF刺激を行なうと数時間後まではCyclin D2の発現が顕著であったがその後減少した。逆にCyclin D1，Cyclin X蛋白質は神経分化・成熟につれて増加することが判明した。これらの事実は，Cyclin D1など本来，細胞周期のG1期に作用する蛋白質が神経機能に重要な役割を果たしていることを示唆している。

更に他のモデル系として哺乳動物の概日時計が存在し，その神経活動が24時間周期で交代する明暗周期に同調している視交叉上核（SCN）を選んだ。このSCNのヒストンH1キナーゼ活性を測定すると，核可溶性画分の$p13^{suc1}$結合性キナーゼ活性に明期に最大に達するという概日リズムが見い出された。しかし，Cdc2やCyclin D1依存性キナーゼには，顕著な活性は認められなかった。さらにゲル内リン酸化法により，日周変動を示す分子量200k，100k，45kのキナーゼ蛋白質（Ryks；Rythmic kinases）を同定した。臓器分布をゲル内リン酸化法で調べたところ，Ryksは新生児脳より成熟脳に高い発現を示した。脳以外の臓器では精巣に高い発現が認められたが，他ではほとんど検出されなかった。これらなどの知見から，Ryksは神経活動と同期的な活性変化をするユニークな性質をもつ新規プロテインキナーゼであることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究では，まず，本来細胞周期の調節因子であるサイクリンＤ１／ＣＤＫヒストンＨ１キナーゼが神経細胞に発現していることを示し，そのことを踏まえ，概日リズムの中枢である視交叉上核から神経活動の明暗周期に伴って活性変化を示すヒストンＨ１キナーゼ（Rhythmic kinases）を発見した。これらの成果は博士論文として十分価値あるものと認める。