

Title	The role of nerve growth factor in the gene expression of NGF receptors in cultured basal forebrain cholinergic neurons from fetal and postnatal rats
Author(s)	小島, 正己
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39077
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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	小島正己
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 11735 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	The role of nerve growth factor in the gene expression of NGF receptors in cultured basal forebrain cholinergic neurons from fetal and postnatal rats (胎生及び生後ラットの培養前脳基底野コリン作動性神経細胞における神経成長因子受容体遺伝子の発現に対する神経成長因子の役割)
論文審査委員	(主査) 教授 畠中 寛 (副査) 教授 吉川 和明 教授 浅野 朗

論文内容の要旨

神経細胞の分化, 生存維持, 損傷修復を行う神経栄養因子の代表は, 神経成長因子 (NGF) である。一方, NGF 受容体は, 高親和性受容体でチロシンキナーゼをコードする TrkA と, 低親和性受容体で細胞内情報伝達に関わる構造をもたない p75 (p75^{LN^{GF}R}) から構成されている。両者の関係は, TrkA が NGF のシグナルを細胞内に伝え, p75 が Trk レセプターの機能発現を補うとされている。これらの発見を契機に, NGF の作用発現の調節機構や細胞内情報伝達機構の解明が進んできた。本研究では, NGF 受容体の発現調節の研究を中枢前脳基底野コリン作動性神経細胞の初代培養系を用いて行った。

前脳基底野組織における NGF 受容体の発現パターンを発生段階的に調べると, p75 が胎生期からすでに発現していたのに対し, *trkA* の発現はコリン作動性神経細胞が海馬に投射を開始する胎生後期から, 投射が完成する生後 2 週齢にかけて著しく上昇していた。この投射の完成に合わせて, コリン作動性神経細胞の分化マーカーアセチルコリン合成酵素 (ChAT) 活性と, 海馬での NGF の発現が上昇していた。つまり, コリン作動性神経細胞では, NGF 受容体 *trkA* の発現上昇に海馬から供給される NGF の作用が関与する可能性が予想された。

そこで, *trkA* の発現レベルがもっとも低い胎生 17 日ラット前脳基底野コリン作動性神経細胞を培養下に移し, 微量核酸の定量法である RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) 法を用いて, *trkA* 遺伝子の発現に対する NGF をはじめとした各種神経栄養因子の効果を検討した。その結果, 添加濃度と添加後の日数に依存して, NGF は *trkA* 遺伝子の発現を誘導した。同時に NGF は ChAT 活性を誘導してコリン作動性神経細胞の分化を進めた。しかし, 塩基性繊維芽細胞増殖因子 (bFGF), 脳由来神経栄養因子 (BDNF), ニューロトロフィン-3 (NT-3) は, ChAT 活性を誘導したが *trkA* を誘導しなかった。既報に従って, リン酸化酵素阻害剤 K252b 存在下で NT-3 を添加し, TrkA に NT-3 が結合できるようにすると, *trkA* の発現が誘導されることがわかった。以上の結果から, 海馬から供給される NGF は, 胎生期の前脳基底野コリン作動性神経細胞に対して, 分化促進作用を行うと同時に *trkA* の発現を特異的に誘導すること, さらに, *trkA* 遺伝子の発現誘導には, リガンドである NGF が TrkA に結合することが重要なステップであることが示唆された。

p75 遺伝子も *trkA* と同様に, NGF の添加によって誘導された。このことは p75 蛋白質の免疫染色の結果からも確かめた。この結果は, p75 も NGF 受容体として機能していることを示唆する。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ニューロトロフィン受容体遺伝子の発現調節についての研究を中枢神経細胞の初代培養系を用いて行ったものであり、ニューロトロフィン受容体の発現がニューロトロフィン自身によって制御されていることを明らかにしたものである。

以上のように、本論文はニューロトロフィン受容体遺伝子の発現調節について新しい知見を得ており、博士（理学）の学位論文として十分価値のあるものと認める。