The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Ontogeny of neuropsin mRNA expression in the mouse brain
Author(s)	鈴木, 純
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39668
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

【 84 】

氏　　名	鈴　木　　純（すずき　じゅん）
博士の専攻分野の名称	博　　士（医学）
学位記番号	第　12232　号
学位授与年月日	平成8年2月7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	Ontogeny of neuropsin mRNA expression in the mouse brain （発生に伴うニューロプシンmRNA脳内発現パターンの解析）
論文審査委員	（主査） 教授　遠山　正彌 （副査） 教授　津本　忠治　　教授　三木　直正

論文内容の要旨

【目　的】

大脳辺縁系は学習，記憶，認知機構等の高次神経機能をつかさどる領域として知られている。これらの高次神経機能は長期増強，痙攣，発作などの実験モデルから，神経可塑性に依存していることが，多くの報告より明らかになっている。しかし，可塑性に関与するとして報告されている遺伝子，蛋白質は全て，大脳辺縁系のみに発現しているわけではなく，これらの遺伝子，蛋白質のみで，長期増強，痙攣，発作などの現象を説明することは困難であった。そこで我々はセリンプロテアーゼの一種であるtPAが長期増強に連動してその発現を変動させるという事実から，海馬領域でのセリンプロテアーゼの発現に着目し，新規セリンプロテアーゼ遺伝子，ニューロプシンを海馬より単離することに成功した。ニューロプシンは成体マウス脳内では，大脳辺縁系，特に海馬CA1からCA3領域，扁桃体，中隔野でのみ強い発現が認められ，さらに，海馬領域への直接電気刺激により，その発現が上記領域で増強，あるいは，抑制される。今回の研究においては，ニューロプシン遺伝子の，脳内での発生時期に伴う発現領域・発現強度の変化を In situ hybridization により詳細に検討し，この遺伝子に関する知見の蓄積を増やすとともに，解剖学的手法によりその本来の機能を推測することを目的とした。

【方法及び結果】

実験には胎生9，12，14，16，18日の胎児および出生後1，3，5，8，10，12，15日および成熟ddYマウスを用いた。In situ hybridization 組織化学のためのプローブは，ニューロプシン遺伝子コーディング領域内の699から1130塩基の領域を用い，T3又は T7 RNA ポリメラーゼおよび 35S－UTP によりラベルしたcRNAプローブを使用した。このプローブのニューロプシン特異性は，Northern hybridization およびセンス，アンチセンスプローブを隣接切片で反応させ，センスプローブでは全く反応が認められないことにより確認した。

ニューロプシン遺伝子の発現は胎生9日までは神経管上にも認められず，胎生12日より初めてその発現が橋，延髄，脊髄，および脈絡叢で認められた。脈絡叢における発現は，側脳室および第四脳室上皮細胞に限定され，その発現は，胎生12日より出生後3日まで顕著であり，出生後5日には発現が弱くなり，さらに出生後8日以後は発現が認められなく

なった。一方，延髄，脊髄では胎生14日から18日までは強いシグナルの発現が認められたが，以後，発現は減弱し，出生後12日以後はシグナルが認められなくなった。橋および中脳では胎生14日より弱い発現が認められたが，これは出生後12日まで観察された。小脳では，全ての時期で皮質には発現が認められなかったが，深層の小脳核においては弱い発現が胎生18日より出生8日まで観察された。間脳においても，手綱核，視床結合核などにおいて弱い発現が胎生18日から出生後8日まで，又，不確帯では出生後8日から12日に弱い発現が認められた。成体脳で強い発現が報告されている前脳においては，胎生14日に前嗅核とBroca の対角帯核において発現が初めて認められた。以後，胎生18日又は出生後1日より，成体で発現が観察される全ての辺縁系領域，すなわち，中隔核，海馬錘体細胞，海馬台，扁桃体でも発現が認められるようになり，これらの領域での発現は出生後3日以後成体まで，その発現強度をほとんど変えることなく発現し続けることが明らかとなった。又，大脳新皮質および辺縁系皮質においては，胎生18日より発現が観察され，この発現は出生後3日より10日にかけてその強度が最大になり，以後，少し発現強度が弱くなりながらも成体までⅡ，Ⅳ，Ⅴ層での発現が続くことが明らかとなった。

【総　括】

胎生期にはニューロプシン遺伝子は広範でかつ一過性の発現を示す。この結果は，これまで推測されていた成体脳内でのニューロプシンの機能，すなわち学習，記憶機構への関与という機能に加え，本蛋白質が胎生初期における神経細胞の移動，シナプス形成に関与する可能性を示している。また，側脳室および第四脳室脈絡叢の上皮細胞における胎生期より出生後3日までの強いシグナル発現は，ニューロプシンが脳脊髄液の生産にも関与する可能性を示していると考えられ，ニューロプシンが多くの中枢機能に関与する多機能蛋白質である可能性が明らかになった。

論文審査の結果の要旨

ニューロプシンはマウスより最近単離されたセリンプロテアーゼ様遺伝子であり，成熟マウス脳内においては大脳辺縁系，特に海馬における発現が顕著である。また，海馬においては activity－dependent な発現変動を示すことも明らかになっている。ニューロプシンはこのように，成熟動物においては神経系の可塑性に関与する可能性が示唆されていたが，その機能については不明な部分が多い。

本論文においては，このニューロプシン遺伝子の発現部位および発現強度を神経発生のすべてのステージにわたり詳細に検討し，ニューロプシンが成熟動物のみならず発生過程の神経系の可塑性にも関与する可能性，神経細胞の移動に神経発達時期には関与する可能性，さらに，胎生期には脳脊髄液の産生，分泌等に関与する可能性を初めて示したものである。

以上により，本研究はニューロプシン機能の解明，さらには，神経系可塑性機構の解明を進めるにあたって非常に重要かつ有用な示唆を与えるものであり，医学博士の学位論文として充分な価値を有する。