Osaka University Knowledge Archive

Title	中枢および末梢神経系におけるPACAPシグナル系の発現に関する組織化学的検討
Author(s)	野儀, 裕之
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41090
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

【 4 】

氏　　名	野儀裕之（のぎ ひろ ゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　14067　号
学位授与年月日	平成10年6月9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	**中枢および末梢神経系におけるPACAPシグナル系の発現に関する組織化学的検討**
論文審査委員	（主査） 教授　馬場　明道 （副査） 教授　真弓　忠範　　教授　山元　弘　　教授　溝口　正

論文内容の要旨

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide（PACAP）は vasoactive intestinal polypeptide（VIP）と同ファミリーに属するペプチドホルモンであり，VIP と同様に，中枢および末梢神経系での多様な作用が報告されており，神経伝達物質あるいは神経調節因子として作用していると考えられている。現在までに PACAP あるいは VIP を結合する受容体として PACAP 受容体，VIP1 受容体および VIP2 受容体の 3 つのサブタイプが報告されているが，各作用発現にいずれのペプチドと受容体サブタイプが関与しているかについて不明な点が多い。また，中枢および末梢組織における受容体サブタイプの発現分布は異なっていることが報告されており，それぞれに異なった生理的役割を担っている可能性が考えられる。そこで，本研究では，中枢および末梢神経系における PACAP および VIP の様々な生理作用を追求する一環として，作用発現に関与するペプチドおよび受容体サブタイプを明らかにするため，in situ hybridization 法を用い，PACAP，VIP およびこれらの受容体の中枢および末梢神経系における発現分布の詳細な検討を行った。

はじめに，in situ hybridization 法による成熟ラット脳における PACAP 受容体 mRNA の詳細な発現分布を検討した。PACAP 受容体は脳の広範囲な部位で発現が認められ，その分布は VIP1 受容体，VIP2 受容体のそれぞれの分布と異なっており，各受容体サブタイプがそれぞれに特異的な役割を担っている可能性が示唆された。特に，海馬領域での PACAP の神経伝達物質あるいは調節因子としての役割，視床下部の視索上核，室傍核，弓状核や脳下垂体の前葉と後葉での受容体の発現から下垂体－視床下部系の機能調節への関与，および自律神経系と関連が深い最後野，迷走神経背側運動核，孤束核における PACAP 受容体の強い発現から自律神経系の機能調節への関与等が示唆された。更に，小脳の Bergmann glia や下垂体の glia 細胞に受容体が発現していることから，PACAP が神経-グリア情報伝達に関与している可能性が示された。

つぎに，脳発達過程の細胞分化に PACAP が関与している可能性を検討するため，生後 1，4，7，11，15，56日の Wistar 系ラットの脳を用い，in situ hybridization 法により脳発達過程における PACAP および PACAP 受容体 mRNA の発現分布の変化を調べた。PACAP mRNA は生後 1 日目より大脳皮質，前嗅核，視床下部，橋および脳幹

部の特定の部位に発現が認められたのに対し，PACAP受容体mRNAは生後の早い段階においては脳全体に発現が認められ，生後1週間以降，嗅球や歯状回などに特に強い発現が認められた。小脳においては，PACAP受容体はgerminal matrixである小脳外顆粒層を含む小脳全域に生後1日目より強く発現しており小脳の発達に伴い受容体発現部位が変化した。小脳と嗅球において，PACAP mRNAは情報伝達の核となるプルキニエ細胞および僧帽細胞に強い発現が見られたのに対して，PACAP受容体mRNAはこれらの細胞には発現せず，その周囲に存在する顆粒細胞等局所介在神経に強い発現が認められた。これらの結果より，PACAPシグナル系が顆粒細胞の分化・成熟や小脳神経回路網の形成など小脳神経系の発達分化に関与する可能性，更に，小脳と嗅球におけるPACAPおよびPACAP受容体の発現様式から，主要神経から介在神経への神経情報伝達に関与する可能性が示された。

末梢においても，PACAPおよびVIPは様々な作用を示すことが報告されているが，特に交感神経節である上頸神経節や副腎髄質において，PACAPおよびVIPはチロシン水酸化酵素の活性化作用や強力なカテコラミン分泌促進作用など強い生理作用を有している。これら末梢神経系におけるPACAPシグナル系の作用機構を明らかにする目的で，上頸神経節におけるPACAP，VIPおよびそれらの受容体の各サブタイプの発現分布と副腎におけるPACAP受容体およびVIP受容体の発現分布を検討した。その結果，これらの器官において，PACAPおよびPACAP受容体が重要な生理的役割を果たしている可能性が明らかとなった。上頸神経節および発生学的に同起源である副腎髄質において，PACAPおよびPACAP受容体の作用および発現様式は高い類似性を示し，神経節主細胞あるいはそれに相当する髄質クロマフィン細胞の両者ともにPACAP受容体が発現し，PACAPが低濃度よりカテコラミン産生促進作用を示すことから，PACAPとPACAP受容体が交感神経節の情報伝達において，広くオートクライン様式の情報伝達の調節を行っている可能性が示された。

PACAP受容体各サブタイプは細胞膜7回貫通G蛋白質会合型の受容体であり，PACAP受容体においては第三細胞内ループとN末端細胞外領域において，シグナル変換の性質が異なるスプライシング変異体の存在が報告されている。そこで，上頸神経節および副腎で発現が認められたPACAP受容体について，変異体のタイプをRT-PCR法により解析し，受容体機能との関連性について検討した。その結果，上頸神経節，副腎共にcAMP及びイノシトールリン脂質代謝系を活性化するPACAP受容体hop型が主に発現していることが明らかになった。また，hop型の挿入配列中にprotein kinase Cによりリン酸化されるコンセンサス配列が存在していることから，上頸神経節および副腎のPACAP受容体はprotein kinase Cによるリン酸化に伴う脱感作などの機能調節を受けている可能性が推定された。

In situ hybridization法による今回の検討によって，中枢神経系および末梢神経系において，各PACAP受容体サブタイプの分布が異なることが明らかとなり，それぞれが異なった生理的役割を果たしている可能性が示された。特に，今回検討した器官においては，PACAPおよびPACAP受容体が自律神経系および神経内分泌系の情報伝達において重要な役割を果たしている可能性が明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

本研究はvasoactive intestinal polypeptide（VIP）と同ファミリーに属するペプチドホルモンである，下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドpituitary adenylate cyclase-activating polypeptide（PACAP）の中枢及び末梢神経系での役割を知る目的で，リガンドであるPACAPとその受容体の組織内分布をin situ hybridization法を用い，検討したものである。

成熟ラット脳の各微細部位でのmRNAの分布から本受容体の特異的な分布を明らかにし，更に脳の生後発達の検討から小脳におけるシナプス形成との関連を明らかにした。一方末梢では交感神経節の構成ニューロンでのPACAP，VIP及びその受容体の発現を明らかにし，又，副腎においてPACAP受容体が髄質細胞に局在することを見出した。本研究は脳及び末梢神経系におけるPACAPの生理的役割を知る上できわめて貴重な知見を明らかにしたものである。以上のことから本研究は薬学博士の学位に充分値するものと判定する。