

Title	IPP isomerase, an enzyme of mevalonate pathway, is preferentially expressed in postnatal cortical neurons and induced after nerve transection
Author(s)	森原, 剛史
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41612">https://hdl.handle.net/11094/41612</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"&gt;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</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	もり はら たか し 森 原 剛 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 14504 号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学位論文名	IPP isomerase, an enzyme of mevalonate pathway, is preferentially expressed in postnatal cortical neurons and induced after nerve transection (IPP isomerase は生後大脳皮質の神経細胞に高発現し, また神経切断後に誘導される)
論文審査委員	(主査) 教授 武田 雅俊  (副査) 教授 杉田 義郎    教授 遠山 正彌

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

中枢神経の発生, 分化には様々な特異的に発現する遺伝子が重要な働きをしている。ラットの生後の大脳皮質においては, 樹状突起の著しい伸長, 神経回路網の形成, 神経細胞のアポトシスといった現象がみられる。本研究では, これらの現象に関わる分子メカニズムを理解するため, ラット大脳皮質生直後に高発現される遺伝子を Differential Display 法でスクリーニングし発生分化に重要な働きをする遺伝子の単離を試みた。STOP protein, Thymosin beta, doublecortin, IPP isomerase といった遺伝子群が単離され8週齢に比べ生直後の大脳皮質において高発現していることが確認された。これらのうち本研究では mevalonate pathway の酵素の一つである IPP isomerase に注目した。脳は脂質の含有量のとくに大きい臓器である。またコレステロールなどの合成系である mevalonate pathway を完全にもち, 循環系から取り込むコレステロール量は限られ, 大部分は脳局所で合成していることが知られている。しかしながら, 脳神経での脂質合成の研究は限られており, とくに今回単離された IPP isomerase 自体は神経系で全く研究がされておらず, 今回解析をすすめることにした。

#### 【方法ならびに結果】

生直後および8週齢のラット大脳皮質から mRNA を抽出, これから cDNA を合成し Differential Display 法で生直後に高発現される5つの遺伝子を単離した。これらのうち3つの既知の遺伝子 (STOP protein, Thymosin beta, doublecortin) は発生段階で高発現し重要な働きをしていることが報告されており, 今回のスクリーニングの有効性を示唆した。残りの2つの遺伝子の cDNA フラグメント (TA8, TA98H) は未知であったが, TA8 はラット胎児脳 cDNA library screening をおこない cDNA を延長することで IPP isomerase であると同定された。mevalonate pathway の酵素の一つである IPP isomerase の mRNA レベルは, コレステロール合成状態を反映していると報告されているが, IPP isomerase は近年クローニングされたばかりで mRNA レベルの解析はほとんどされておらず, 神経に関しては遺伝子産物も含め全く報告がない。本研究ではこの IPP isomerase に注目してさらに解析をおこなった。

Northern blot では IPP isomerase は生後第2週に発現量が最高だった。In situ hybridization では胎生期に脳全体に diffuse に少量発現, 生後大脳皮質で高発現し, 大脳皮質の各層で最大の発現を生後7日で示した後減少し, 8週齢では大脳皮質の発現は著減した。一方8週齢では Corpus callosum などの神経繊維の多く含まれる部位の

oligodendrocyte に発現がみられた。ミエリンはコレステロールに富み、oligodendrocyte によるミエリン化は生後10ないし12日後よりはじまり、成獣でもおこなわれている。IPP isomerase は生直後から神経細胞の分化にともない大脳皮質で生後第2週をピークに高発現した後著減した後、一方ではミエリン化にともない Corpus callosum などに発現すると考えられた。

ラット生後第2週の大脳皮質では樹状突起の著しい伸長がみられる。IPP isomerase と神経突起の伸長との関係を明らかにするため、舌下神経切断後の神経再生モデル系を検討した。麻酔下のラットの右舌下神経を切断、1、3、7、14日後、舌下神経核の IPP isomerase 発現レベルを In situ hybridization で調べた。3日後より切断側の神経核内の神経細胞でのあきらかな IPP isomerase 高発現、7-14日にかけてさらに上昇が切断側でみられた。神経再生時に IPP isomerase が関与していることが示唆された。

#### 【総括】

IPP isomerase mRNA が生後の大脳皮質神経細胞および切断後の神経細胞の両方で高発現していた。これらの結果から神経細胞の IPP isomerase の高発現は神経突起の伸長に関与していることが示唆された。また一方で、IPP isomerase の oligodendrocyte によるミエリン化への関与も示された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究では differential screening 法によって生後大脳皮質で高発現する遺伝子として IPP isomerase が同定され、つづく解析で発生分化中の大脳皮質神経細胞および神経切断後の神経細胞で高発現していることが明らかにされた。神経細胞における機能として IPP isomerase と神経突起の伸長との関連が示唆された。なお、神経切断後の再生時にみられる重要な遺伝子の発現の変化は、発生時に特定時期のそれと類似していることがある。脳内の脂質合成に関しては、これまでの報告はミエリン化に関連したものが多く、本研究では神経細胞における脂質合成の一端を明らかにした。また、IPP isomerase は脂質合成だけでなくステロイド合成、Ras の翻訳後修飾などにも関与しており、今後の多方面からの研究発展も期待される。神経系における IPP isomerase の研究報告はこれまでなく、神経細胞の IPP isomerase の機能、重要性を示唆する本研究は将来の神経研究に対しても、貴重な報告となりえるものであり、学位論文に値する。