The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Functional analysis of UCP2 in the rat brain |
| Author(s) | 山田, 茂 |
| Citation | 大阪大学, 2002, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/43594 |
| 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。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

【42】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | 山田　茂（やまだ しげる） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（理　学） |
| 学　位　記　番　号 | 第　16773　号 |
| 学位授与年月日 | 平成14年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>理学研究科生物科学専攻 |
| 学　位　論　文　名 | Functional analysis of UCP2 in the rat brain<br>（ラット脳における UCP2の機能解析） |
| 論文審査委員 | （主査）<br>教　授　永井　克也<br>（副査）<br>教　授　吉川　和明　　教　授　岡田　雅人 |

## 論文内容の要旨

ミトコンドリア内膜にある脱共役蛋白質（uncoupling protein；UCP）はプロトンチャンネルを形成し、内膜の$H^+$濃度勾配を解消し、ATP 合成を脱共役するかわりに熱を産生する。

現在、齧歯類の脳には 3 種類の UCP（UCP2,4,5）が発現していることが報告されているが、その機能については全く明らかにされていない。そこで脳での発現がすでに報告されていた UCP2の機能解析を行うこととした。まず UCP2の C 末端10アミノ酸を抗原とする抗体を作成し、免疫組織化学法によりその局在を検討した。その結果、UCP2は視床下部に最も強い発現を認め、他の領域では嗅球、海馬、小脳に陽性像を見とめた。また、細胞内の局在では、主として軸索（終末）にそのシグナルが認められた。

UCP2がどの様な情報伝達系によって制御されうるかを検討するため、酵母への UCP2の発現系を構築した。UCP1は cAMP 刺激で PKA→リパーゼの系により生じた遊離脂肪酸によって活性化されるという報告がある。そこで、cAMP 及び $Ca^{2+}$刺激による酵母のミトコンドリア膜電位を検討した所、UCP2発現株においては cAMP 刺激により control 株に比べ、刺激後 5 ～10分にかけて一過性に脱分極が認められた。さらにAキナーゼ阻害剤 H89の添加によってこの UCP2の活性化は抑えられた。以上の事実は UCP2も cAMP→PKA の系によって一過性に活性化されることを示唆するものである。

次に、UCP2の発現している神経細胞においても同様のメカニズムが存在しているか検討するため、内在性の UCP2を発現している PC12h 細胞を用いて同様の解析を行ったところ、やはり cAMP→PKA によると考えられる UCP2の一過性の活性上昇が認められた。このことは神経細胞においても UCP2が PKA による制御を受けている可能性を示唆するものである。

次に、細胞内代謝への影響について検討した。その結果、UCP2発現細胞において、その活性化と一致した cAMP 刺激後10分までの一過性グルコース取り込みの促進、および刺激後10分までの ATP 量増加の抑制が認められた。

最後に、UCP2の神経分化への影響を検討した所、UCP2発現細胞では突起伸張が抑制されることが認められた。

以上のことは、UCP2が ATP 産生の抑制を介して神経回路形成の負の制御因子として機能している可能性を示唆している。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、ラット脳で発現しているミトコンドリア脱共役蛋白質 UCP2が cAMP-PKA 系を介して活性化されて ATP 合成を抑え、神経分化を負に制御していることを明らかにした。この研究成果は哺乳類の脳における代謝や分化の負の制御の分子機構の解明に新たな手掛かりを与えるものであり、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。