

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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	山田 茂 <small>やま た しげる</small>
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 理学研究科生物科学専攻
学位論文名	Functional analysis of UCP2 in the rat brain (ラット脳における UCP2の機能解析)
論文審査委員	(主査) 教授 永井 克也 (副査) 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がどのような情報伝達系によって制御され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Ca²⁺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。