



Title	Expression of mitochondrial tricarboxylate carrier TCC mRNA and protein in the rat brain
Author(s)	三宅, 進一
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43792">https://hdl.handle.net/11094/43792</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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

氏名	三宅進一
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 16800 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 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Expression of mitochondrial tricarboxylate carrier TCC mRNA and protein in the rat brain (ラット脳におけるミトコンドリアトリカルボキシレイト輸送蛋白 TCC の mRNA ならびに蛋白の発現)
論文審査委員	(主査) 教授 遠山 正彌  (副査) 教授 谷口 直之    教授 三木 直正

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

ミトコンドリア内膜に局在するトリカルボキシレイト輸送蛋白は、クエン酸をミトコンドリア内から細胞質へ輸送することにより、脂肪酸やステロール生合成に必要な炭素原を供給し、エネルギー代謝に重要な役割を担っている。これらのトリカルボキシレイト輸送蛋白はエネルギー代謝の活発な脳においても重要な機能を有している可能性がある。これまで同定されたトリカルボキシレイト輸送蛋白は数種存在するが、その内 TCC は肝臓と同様に脳での発現が報告されている。本研究はこの TCC に注目し、臓器発現分布、特に脳における発現分布について調べた。

#### 【方法ならびに成績】

全ての実験は成体ラットを用いて行った。TCC mRNA の臓器分布をノーザンプロットを用い調べたところ、全ての臓器に発現が認められたが、特に腎臓、肝臓、脳に強い発現が認められた。脳内の TCC mRNA と蛋白の発現分布を調べるため、In situ hybridization 及び免疫組織化学を行った。その結果、脳に広範囲にシグナルが認められたが、大部分は神経細胞に発現が認められた。特に嗅球の mitral cells や granule cells、海馬の dentate gyrus の granule cells や CA1 から CA3 領域の pyramidal cells、小脳の Purkinje cells に強い発現が認められた。

#### 【総括】

TCC の発現分析結果より、脳の神経細胞においてトリカルボキシレイト輸送蛋白がエネルギー代謝に寄与している可能性が示唆された。また糖尿病時の肝臓では糖分解や脂肪酸及びステロール生合成の減少、脂肪酸酸化や糖新生の増加を生じる。ミトコンドリアトリカルボキシレイト輸送蛋白は実験的に誘導した糖尿病ラットにおいてそのクエン酸輸送活性が減少することが報告されている。TCC の脳内分布はインシュリン受容体の発現分布とほぼ一致する。このことは TCC がインシュリンにより機能制御を受けていることを示唆すると共に、糖尿病時の神経細胞にも肝臓と同様エネルギー代謝に変化が生じている可能性を示唆する。

## 論文審査の結果の要旨

今回の研究はミトコンドリア内外のクエン酸輸送に関わる tricarboxylate carrier の同定とその機能解析について行ったものである。

既知遺伝子 TCC と新規遺伝子 BBG-TCC は rat-brain library からクローニングされた。得られた cDNA 配列から予想される BBG-TCC 蛋白は TCC と同様、mitochondrial anion transporters superfamily とは異なる構造を示している。BBG-TCC 蛋白の機能については TCC 蛋白と同様にミトコンドリア内膜に局在しクエン酸輸送を行っていることがわかった。しかしながらその発現分布は異なっており TCC は多くの臓器で発現が認められ、脳では広範囲に発現しているのが認められた。特に小脳ではプルキンエ細胞に発現している。一方、BBG-TCC は脳特異的に発現しており、小脳の bergmann glia に限局した発現が認められた。

これらの一連の研究はミトコンドリア内膜に anion transporters superfamily とは異なる anion transporters が存在することを初めて明らかにした点で重要である。また同じクエン酸輸送機能を持つ分子が異なる細胞に発現していることも興味深い。これらのエネルギー代謝における役割を理解することは細胞内のエネルギー代謝機構を明らかにする上で大変重要であり今後の研究が期待される。よってこれらの一連の研究は学位を授与するに値すると思われる。