

Title	Molecular and Cellular Studies on Signal Transduction Mediated by TrkB Receptor Tyrosine Kinase in Neuronal Lipid Rafts
Author(s)	鈴木, 辰吾
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45133">https://hdl.handle.net/11094/45133</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。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	鈴木 辰 吾
博士の専攻分野の名称	博士 (理 学)
学位記番号	第 18415 号
学位授与年月日	平成 16 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	Molecular and Cellular Studies on Signal Transduction Mediated by TrkB Receptor Tyrosine Kinase in Neuronal Lipid Rafts (神経系における脂質ラフトを介した TrkB シグナル伝達系の分子生物学的研究)
論文審査委員	(主査) 教授 永井 克也  (副査) 教授 小倉 明彦 教授 岡田 雅人 産業技術総合研究所研究員 小島 正己

#### 論 文 内 容 の 要 旨

神経細胞から分泌される BDNF (Brain derived neurotrophic factor) は、神経細胞の生存や分化促進から、シナプス間情報伝達の修飾までの幅広い作用を持つ蛋白質である。BDNF が神経細胞に作用する際、細胞膜上のレセプター型チロシンキナーゼ TrkB に結合し活性化する。この活性化 TrkB が細胞内のシグナル伝達系を活性化し、様々な細胞内器官に働きかけることによって、BDNF のシグナルが神経細胞への生理作用として翻訳される。そのため、BDNF がどのような細胞内過程を通して神経細胞に変化を引き起こすのかを知るためには、TrkB を介して活性化されるシグナル伝達系の解明が必須である。確かに現在までに幾つかのシグナル伝達経路の重要性が示唆されている。しかし、その全貌を明らかにするにはまだ程遠く、シグナル伝達経路と BDNF が担う個々の生理作用を対応できるだけの知見が得られているとは言いがたい。そこで私は、細胞膜ドメイン「ラフト」を介するシグナル伝達系に注目した。ラフトとは、細胞膜成分のうちコレステロールや糖脂質等からなる細胞膜脂質ドメインである。このラフトには多くのシグナル蛋白質が局在しており、細胞外から細胞内へと伝わるシグナル伝達を効率的に行っていると考えられ、その重要性が示唆されつつある。しかしながら、多くのラフト研究は非神経細胞系で行われているため、神経細胞のラフトは未開である。実際、ラフトと神経細胞の機能を結びつけて研究した例はほとんどない。

まず私は、初代培養神経細胞を用いて BDNF レセプターである TrkB と「ラフト」の関係を調べた。その結果、通常殆どの TrkB は「ラフト以外」に存在しているが、BDNF 刺激によって一部の TrkB が「ラフト」へ移行することがわかった。また、TrkB の活性を薬理的に抑制すると「ラフト」への移行が抑制されることから、TrkB は活性依存的に「ラフト」へ移行することがわかった。以上の結果は、TrkB のシグナル伝達系が、「ラフト」と「ラフト以外」で使い分けされている可能性を示唆している。また、薬理的に「ラフト」を不安定化することにより、BDNF が引き起こす Exocytosis の増強作用が阻害されることから、「ラフト」が BDNF による Exocytosis 増強機構に関与していると考えられる。一方、「ラフト」が BDNF の神経細胞に対する長期作用に対して寄与するかどうかを検討した。ラフトの骨格的構成成分であるコレステロールの合成阻害剤を用いたところ、BDNF が及ぼす生存維持効果に対しては変化が見られなかったのに対し、BDNF の引き起こす形態変化を強く阻害することがわかった。これらの結

果は、ラフト形成が BDNF の及ぼす形態変化に大きく寄与している可能性を示唆している。また驚いたことに、BDNF の長期処理によりコレステロール自体の量が増し、ラフト自体が増えていることを示すデータが得られた。さらに、BDNF 長期作用によって合成促進されるシナプス関連蛋白質が、ラフト選択的に増加することが分かった。この増加がコレステロール合成阻害により抑制されたことから、BDNF はコレステロールを増加させることによりラフトの形成を促し、その結果シナプス関連蛋白質がラフト特異的に局在し安定化できるというモデルが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

神経栄養因子の1つである脳由来神経栄養因子 (BDNF) はシナプスにおける可塑性において重要な役割を果たすがその細胞内シグナル伝達に関しては不明な点が多い。本論文は1) BDNF がその受容体である TrkB をコレステロールの豊富な脂質ドメイン「ラフト」へ移行させること、2) 細胞表面のコレステロールを減少させるとこの移行が停止するとともに、BDNF による培養神経細胞での神経伝達物質の放出促進作用も消失すること、3) BDNF が「ラフト」成分であるコレステロールの合成を促すなどこと、など BDNF の神経系における作用機構についてラットの細胞を用いて重要な知見を明らかにした。この研究成果は哺乳類の神経栄養因子の作用機構を理解していく上で重要なものであり、博士 (理学) の学位論文として十分価値のあるものと認められる。