



Title	大脳皮質ニューロンにおける脳由来神経栄養因子(BDNF)の輸送と、GABA作動性ニューロンに対する効果
Author(s)	安達, 直樹
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46509">https://hdl.handle.net/11094/46509</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">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

氏名	安達直樹
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第19798号
学位授与年月日	平成17年9月30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	大脳皮質ニューロンにおける脳由来神経栄養因子(BDNF)の輸送と、GABA作動性ニューロンに対する効果
論文審査委員	(主査) 教授 永井 克也 (副査) 教授 小倉 明彦 理化学研究所ユニットリーダー 津本 忠治

## 論文内容の要旨

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is assumed to be sorted into a regulated secretory pathway, transported in neurites and then released from neurons. Among these processes, less attention has been paid to trafficking mechanisms. To address questions of whether the trafficking of BDNF is different between axons and dendrites and regulated by neuronal activity, we analyzed movements of green fluorescence protein (GFP)-tagged BDNF in axons and dendrites of living cortical neurons by time-lapse imaging. To evaluate effects of neuronal activity on trafficking we applied glutamate, and analyzed changes in the movements of BDNF-GFP and the level of intracellular  $Ca^{2+}$  and membrane potentials. We found that 59% of BDNF-GFP expressed as vesicular puncta in neurons moved rapidly in axons in the anterograde direction, while in dendrites BDNF-GFP puncta did not move in such a manner, and only 36% of the puncta moved in either direction. The velocity of transport of these puncta in dendrites was slower than that in axons. An application of glutamate caused a sudden suspension of the trafficking of puncta and a marked decrease in the fluorescence intensity of the puncta in most cases. Glutamate also induced a massive increase in intracellular  $Ca^{2+}$  level and a strong depolarization. Analysis using antagonists of glutamate receptors and  $Ca^{2+}$ -free external solution indicated that the trafficking in neurites is suspended by a certain level of  $Ca^{2+}$  influx mainly through N-methyl-D-aspartate receptors. Such a suspension of trafficking may be a prerequisite for BDNF to be released in an activity-dependent manner.

## 論文審査の結果の要旨

本論文はマウス初代培養大脳皮質ニューロンを用いて、脳由来神経栄養因子(BDNF)の輸送機構を緑色蛍光タンパク質(GFP)で標識したBDNF-GFPで観察し、さらに内因性BDNFの機能的役割について検討した。その結果、1) BDNF-GFPは主に軸索内を終末に向けて順行性に輸送されること、2) この輸送はグルタミン酸で皮質ニュー

ロンを興奮させると停止し、その後放出され蛍光が減弱すること、3) このグルタミン酸の作用は主に NMDA 受容体を介する  $\text{Ca}^{2+}$  のニューロン内への流入により生じること、4) 軸索終末より放出された BDNF は GABA 作動性ニューロンの樹状突起発達を促進する因子として機能すること、などを示唆する結果を示した。これらの結果は BDNF のニューロン内での輸送機構とその役割について新たな知見を加えるものである。よって、本論文は博士（理学）の学位として十分価値あるものと認める。