The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A novel DISC1-interacting partner DISC1-Binding Zinc-finger protein : implication in the modulation of DISC1-dependent neurite outgrowth
Author(s)	服部, 剛志
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47440
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【100】

氏　　名	服　部　剛　志（はっとり つよし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２０９９８　号
学位授与年月日	平成 19 年３月 23 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学　位　論　文　名	A novel DISC1-interacting partner DISC1-Binding Zinc-finger protein : implication in the modulation of DISC1-dependent neurite outgrowth （DISC1 新規結合因子 DBZ による神経突起伸展の制御）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　遠山　正彌 （副査） 教　授　武田　雅俊　　教　授　祖父江憲治

論　文　内　容　の　要　旨

〔目的〕

Disrupted-In-Schizophrenia 1（*DISC1*）はスコットランドの精神疾患多発家系にみられる転座によって分断される遺伝子として発見された。DISC1 と精神疾患との関係を調べるために yeast two hybrid 法によりその結合因子を同定した。本論文では、その結合因子の一つである、DBZ（Disc1 interacting Zinc-finger protein）の解析を行った。まず、DBZ の臓器局在、ラット脳内での分布を検索し、さらに、DISC1 と DBZ の結合の確認、結合の制御因子について、結合の神経細胞における意義について調べた。

〔方法ならびに成績〕

DISC1 と DBZ が実際に脳内や培養細胞内で結合しているかを確認するために、免疫沈降法を用いた。その結果、PC12 細胞内、また、ラット脳内でも結合が認められた。次に、DISC1 の deletion mutant を作成し、DBZ の DISC1 との結合部位を検索した。DBZ は DISC1 の転座により分断されると予想される部位の近くで結合していることがわかった。ノザンブロット法により DBZ の human における臓器分布を調べた結果、DBZ は脳で特に高い発現を示していることがわかった。また、*in situ* hybridization 法により、ラットでの脳内分布を調べたると、DBZ mRNA は、海馬、線条帯、嗅球、大脳皮質で高い発現がみられた。次に、神経栄養因子であり、神経精神運動に関係すると言われている PACAP が DISC1/DBZ の結合への影響を調べた。PC12 細胞に PACAP を加えて、DISC1/DBZ の結合量の経時的変化を免疫沈降法により検討した。その結果、PACAP は DISC1/DBZ の結合を一時的に解離する作用があることがわかった。さらに、PACAP は DISC1 の発現自体も増加させることがわかった。PACAP 特異的受容体である PAC1 の *in situ* hybridization も行った、PAC1 は嗅球、大脳皮質、海馬歯状回、視床下部に強い発現がみられた。DISC1、DBZ、PAC1 の発現がともにみられたのは、大脳皮質、海馬歯状回であった。次に、DBZ の DISC1 結合部分を DBZ の dominant negative form として使用し、それを PC12 細胞に強制発現させ、PACAP 刺激を行い、突起伸展の変化を評価した。DBZ dominant negative form 強制発現群は control と比較して、突起伸展が抑制されていた。さらに、ラット海馬初代培養細胞においても同様の dominant negative form を使用した実験を行ったところ、こち

らも突起伸展の抑制が観察された。

〔総括〕

今回、DISC1/DBZ は rat の脳内、PC12 細胞において結合しており。DBZ は海馬、嗅球、大脳皮質、線条体などでの発現が強かった。DISC1/DBZ の結合は PC12 細胞において、神経栄養因子である PACAP によって制御されており、さらに、DBZ dominant negative form を使用した PC12 細胞、rat primary culture の実験では両方で突起伸展の阻害がみられた。このことから、DISC1/DBZ の結合は PACAP シグナル下において、突起伸展に関与している可能性が考えられる。よって、DISC1 の転座による DISC1 タンパクの異常が、DISC1/DBZ の結合の異常をもたらし、このことが DISC1 による神経発達障害、精神疾患発症のプロセスの一部を担っている可能性がある。今後、DISC1 結合因子やその制御因子をさらに詳細に分析することにより統合失調症などの精神疾患の発症メカニズム解明につながると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文では、統合失調症関連因子である DISC1 と新規結合因子である DBZ（DISC1 Binding Zincfinger Protein）が実際に、脳内や細胞内で結合していることを明らかにした。DBZ は脳に特異的に発現しており、rat の脳内での発現は大脳皮質、線条体、視床、海馬などで強いことを確認した。今まで機能が未知であった DBZ について、DISC1/DBZ の結合は PACAP という神経栄養因子で制御されており、突起伸展に関与していることが示された。そして、DISC1/DBZ の結合の PACAP による制御が海馬の歯状回で起こっている可能性を示唆した。よって、DISC1 の転座による、DISC1 タンパクの異常が精神疾患発症を引き起こすプロセスの一部を DBZ との結合が関与している可能性を示唆したため、学位に値すると認める。