

Title	Analysis of protocadherin-a in mouse behavioral regulation
Author(s)	福田, 絵美
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/49304
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	福 田 絵 美
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 2 2 1 9 0 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	Analysis of protocadherin- α in mouse behavioral regulation (マウス行動制御における多様化膜分子群 protocadherin- α の機能解析)
論文審査委員	(主査) 教授 八木 健 (副査) 教授 藤田 一郎 教授 山本 亘彦

論 文 内 容 の 要 旨

脳はきわめて多数の神経細胞から構成され、複雑であるが組織化された神経回路を形成している。脳の重要な構成要素であるニューロンは多数の樹状突起を伸ばし、周囲のニューロンと結合して情報を受け取っている。そしてそれらの情報を神経回路が正確に処理することにより、脳が正常に機能する。組織化した神経回路形成には、個々の神経細胞を認識し、結合する分子が重要な役割を担っていることが知られている。私は、細胞認識分子が行動を制御する分子機構の解明を目指し、多様化膜分子群 protocadherin (Pcdh)- α ファミリーに注目して、マウス個体レベルにおける学習・記憶を中心とした行動制御での役割について解析を行った。

多様化膜分子群である Pcdh- α ファミリーは、神経細胞で発現するカドヘリン様膜タンパク質であり、神経軸索、シナプス領域に局在していることが示唆されている。この Pcdh- α ファミリーは、ゲノム染色体上で遺伝子クラスター構造をもち、多様性をもつ細胞外領域は複数の可変領域エクソンにコードされ、共通の細胞内領域は定常領域エクソンに由来している。Pcdh- α ファミリーは、個々の神経細胞ごとに異なった発現パターンをもつことが明らかとなっており、神経細胞の認識に関わる分子群であることが示唆されている。Pcdh- α ファミリーの行動制御に関わる分子的作用を明らかにするため、私は Pcdh- α 遺伝子改変マウスを用いて実験を行った。

マウス Pcdh- α ファミリーの全てのメンバーに共通する定常領域には選択的スプライシングにより細胞内領域の異なる Pcdh- α A 型、B 型アイソフォームが存在する。まず私は本研究室で作製された Pcdh- α ^{Δ Bneo/ Δ Bneo} マウスを用いた。この Pcdh- α ^{Δ Bneo/ Δ Bneo} マウスは、Pcdh- α B 型アイソフォームが欠損し、同時に Pcdh- α A 型アイソフォームが野生型に比べ 20% まで減少していた。このマウスは外見の異常は認められず、繁殖も可能であった。しかし、Pcdh- α ^{Δ Bneo/ Δ Bneo} マウスに対して、運動、感覚、情動、学習・記憶などについての網羅的行動解析を行ったところ、運動、感覚、情動のテストにおいては有意な差が認められなかったものの、恐怖条件付け学習テストにおいて、Pcdh- α ^{Δ Bneo/ Δ Bneo} マウスでは空間学習能力の有意な亢進が認められた。また空間作業能力の指標となる 8 方向放射状迷路においても異常が認められた。これら空間学習の異常は、Pcdh- α B 型のみが欠損し Pcdh- α A 型の発現レベルが正常な Pcdh- α ^{Δ B/ Δ B} マウスでは有意な差は認められなかった。これらの結果から、Pcdh- α A 型が空間学習を制御する重要な役割を担っていることが明らかになった。更に、Pcdh- α ^{Δ Bneo/ Δ Bneo} マウスは、感覚運動ゲーティング制御の障害を調べるプレパルス抑制テストで、抑制がかかりにくい有意な異常が認められた。

次に、Pcdh- α タンパク質の減少と行動異常との関連性を探る為に、行動の制御に関連することが知られているモノアミン量について高速液体クロマトグラフィーを用いた解析を行った。その結果、Pcdh- $\alpha^{\Delta Bneo/\Delta Bneo}$ マウスの海馬体では、野生型に比べセロトニン量が有意に増加していた。一方、Pcdh- $\alpha^{\Delta B/\Delta B}$ マウスの海馬体では有意な差は見られなかった。また、Pcdh- $\alpha^{\Delta Bneo/\Delta Bneo}$ マウスの海馬体 CA1 領域において長期増強 (LTP) が顕著に減少していることが判明した。

これらの結果から、Pcdh- α ファミリーが学習・記憶の過程、感覚運動ゲーティング制御に重要な役割を持つことが明らかになった。またこれらの行動異常には、海馬体でのセロトニン量の異常な増加が関与している可能性が示唆された。一方、Pcdh- α ファミリーの減少は海馬体のシナプス伝達効率を変化させることから、Pcdh- α ファミリーがシナプス機能、神経回路網に直接的な役割を持っていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者は、神経回路網の形成ならびにその結果生ずる神経系の機能に興味を持ち、神経系に主として発現するプロトカドヘリン α の遺伝子変換マウスを用いた行動解析実験を行った。その結果、プロトカドヘリン α タンパク量が減少している遺伝子改変マウス (B 型欠損 A 型 20%) において、運動能力、情動行動などの行動テストでは異常が認められなかったものの、恐怖条件付け学習テストの文脈記憶過程において、有為な異常があることを明らかにした。また、この遺伝子改変マウスの海馬においてセロトニン量が野生型に比べて上昇することを明らかにした。これらの異常は、プロトカドヘリン α タンパク量を回復させた遺伝子改変マウス (B 型のみ欠損) では認められなかったことから、プロトカドヘリン α A 型のタンパク量減少が原因であることが示唆された。これらの結果は、プロトカドヘリン α が恐怖条件付け学習テストにおいて分子的作用を持つことを示唆したものであり、また、これにセロトニン量制御への関与の可能性についても言及している。

このように、申請者は行動学的な解析から、脳神経系におけるプロトカドヘリン α の役割を解析し、上述の成果を得た。よって、学位の授与に値すると考える。