



Title	Increased Stathmin1 Expression in the Dentate Gyrus of Mice Causes Abnormal Axonal Arborizations
Author(s)	山田, 浩平
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54148
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

氏 名	やま だ こう へい 山 田 浩 平
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 3 6 0 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体生理医学専攻
学 位 論 文 名	Increased Stathmin1 Expression in the Dentate Gyrus of Mice Causes Abnormal Axonal Arborizations (海馬歯状回でのstathmin1の増加は異常な軸索伸展を惹起する)
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 教 授 林 謙一郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (以下PACAPと略)は1989年に下垂体細胞のアデニル酸シクラーゼの活性化を指標に単離された27あるいは38アミノ酸の神経ペプチドである。今日、PACAPと統合失調症やうつ病との関連性を示唆する報告がなされ、精神疾患との関連性において注目されている因子の一つである。大阪大学薬学研究科馬場神経薬理学講座で作成されたPACAP KOマウスを用いた行動実験では、新規環境下において異常行動が観察され、さらに向精神薬により異常行動が改善されるとの報告もあり、PACAPと精神疾患との関連性は揺るぎないものとなりつつある。しかし、中枢におけるPACAPの機能は未だブラックボックスが多いのが現状である。そこで、我々はPACAP KOマウスでみられる異常行動はPACAPシグナル下流で発現変動している因子に原因があるのではと考え、PACAP KOマウスの脳内で発現変動している因子のスクリーニングと変動因子の機能解析を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

8週 齢 の PACAP KOマウスを用いPACAP特異的受容体のPAC1が多く存在する海馬歯状回において発現変動している因子のスクリーニングを行った。その結果、6個の変動因子が同定された。それら6個の因子の脳内発現を*in situ* hybridizationで確認しPAC1の発現に類似している因子であり、またPACAP応答性であるPC12培養細胞にPACAP刺激した際にPACAP KOマウスでの発現変化と逆の変動を示したものに着目した。その結果、発現変動因子としてstathmin1を同定した。Stathmin1はKOマウスでは発現が増加しており、PC12培養細胞にPACAP刺激した後のstathmn1の発現量は経時的に減少し、その効果はPACAP濃度依存的であり、PACAPの阻害剤であるPACAP6-38により優位に阻害された。ゆえに、stathmin1はPACAPにより負の発現制御を受けていることが示唆された。海馬歯状回においてstathmin1陽性細胞はsubgranular zone (SGZ) に存在しており、stathmin1陽性細胞にはPAC1が発現していることが確認された。また、PACAP KOマウスではhilus方向へのstathmin1陽性細胞の軸索がいびつになっていた。海馬初代培養神経にstahmin1を強制発現させたところ軸索からの突起の数が増加した。またstathmin1の発現はbHLH因子であるAscl1により調節を受けており、PACAPシグナルは抑制型bHLHであるHes1、Id3の発現量を増加させAscl1の機能を低下させることにより、stathmin1の発現量を低下させることが示唆された。また、統合失調症患者の前頭葉サンプルを用いてstathmin1の発現量を検討したところ優位な差をもって増加していた。

〔 総 括 〕

神経ペプチドPACAPは精神疾患との関連性が示唆されているが、中枢におけるPACAPの機能には不明な点が多い。そこで今回我々は、PACAP KOマウスを用い、adultでPAC1が多く発現している海馬歯状回で発現変動している因子のスクリーニングを行った。その結果、発現増加因子としてstathmin1を同定した。海馬歯状回に存在するstathmin1陽性細胞は存在こそは認められていたが機能に関する報告は少ない。今回の我々の研究により、PACAPはPAC1を介しstathmin1の発現量を調節することにより、adult-neurogenesisにおける神経の軸索の伸展に影響を与えていることが示唆された。adult-neurogenesisは恐怖条件付け学習や情動行動に関与していることが言われているだけでなく、精神疾患との関連性も示唆されており、PACAPの機能の破綻によるadult-neurogenesisの機能不全がPACAP KOマウスでみられた異常行動と何らかの関連性があると示唆された。今後、stathmin1トランスジェニックマウスの作成を行いadult-neurogenesisの検討、脳構造の検討、行動解析等の検討を行う必要があると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では精神疾患関連因子であるPACAPのシグナルカスケードにより発現調節を受けている因子stathmin1を新たに同定した。Stathmin1はbHLH因子であるAscl1により発現調節を受けていること、PACAPシグナルは抑制型bHLH因子であるHes1、Id3の発現量を増加させ、Ascl1の機能を低下させることによりstathmin1の発現量を低下させることを明らかとした。また、PACAP KOマウスの海馬歯状回に存在しているstathmin1陽性細胞は軸索伸展がいびつになっており、stathmin1の発現増加は軸索伸展に異常をきたすことが考えられたため、海馬初代培養神経にstathmin1を強制発現させたところ軸索伸展がいびつになった。以上より、PACAPカスケードによるstathmin1の発現調節機構と神経に対する機能を明らかとしたので、学位に値すると認める。