



Title	Glucocorticoid Suppresses Dendritic Spine Development Mediated by Down-Regulation of Caldesmon Expression
Author(s)	田之頭, 大輔
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59826
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	田 之 頭 大 輔
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 番 号	第 2 5 8 7 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 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	Glucocorticoid Suppresses Dendritic Spine Development Mediated by Down-Regulation of Caldesmon Expression (グルココルチコイドはカルデスモンの発現を低下させることでスパイクの発達を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山下 俊英 (副査) 教 授 菊地 章 教 授 島田 昌一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的 (Purpose)〕

ストレスホルモンであるグルココルチコイドは、神経細胞が持つ可塑的な構造に影響を与える。例えば、神経細胞の樹状突起数の減少やスパイクの縮小などである。しかしながら、ストレスとグルココルチコイドによるこれらの影響についての分子メカニズムはまだはっきりとわかっていない。カルデスモンはアクチン-ミオシン系を制御するタンパク質として知られている。またグルココルチコイドによりその発現レベルは影響を受ける。我々は、新皮質の形成時にはアクチン-ミオシン系を制御することにより神經前駆細胞の移動を負に制御することをこれまでに明らかにした。これらの知見を元にスパイクに与えるカルデスモンの影響について解析することを目的とした。

〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕

培養したラットの海馬神経細胞でカルデスモンの局在を免疫染色により、調べたところ、カルデスモンはスパイク内部でF-アクチンと共に局在していた。神経細胞の成熟に伴う発現量変化をウエスタンプロットにより調べたところ、スパイクが成熟するにつれ発現量は上昇していた。神経細胞に、カルデスモンを過剰発現させると、肥大化した成熟型のスパイクの割合が増加した。一方、miRNAによる、カルデスモンの発現抑制を行うと、未成熟なスパイクの割合が増加した。さらに、FRAP、LifeActを用いたアクチンダイナミクスの解析を行ったところ、カルデスモンはスパイク内におけるF-アクチンのダイナミクスを安定化させており、その結果としてスパイクサイズを肥大化させていることが明らかになった。F-アクチンを切断する活性を持つコフィリンを強制発現させるとスパイクサイズは縮小することが知られているが、カルデスモンと共に発現させると、コフィリンによるこの表現型は見られなくなった。この結果はカルデスモンがF-アクチンをコフィリンによる切断から保護することで安定化させていると考えられる。次に神経

細胞を picrotoxin、forskolin、rolipramにより刺激することで、シナプスの伝達効率の長期増強を誘導し、スパイクを肥大化させると、肥大化したスパイクにはカルデスモンの集積が認められた。この長期増強という現象ではスパイク内のF-アクチンが安定化することが知られているが、あらかじめ、カルデスモンの発現抑制を行っておくと、このようなF-アクチンの安定化は見られなくなつた。コルチコステロンを投与した神経細胞では、SRF依存性のカルデスモン遺伝子の転写が抑制され、そのタンパク質レベルでの発現も顕著に低下した。またスパイクサイズも縮小し、F-アクチンも不安定な状態になっていた。スパイク成熟に対するコルチコステロンのネガティブ効果はカルデスモンを過剰発現することにより打ち消された。

〔総 括 (Conclusion)〕

カルデスモンはスパイク内に局在し、F-アクチンを安定化させることによりサイズを拡大させる。グルココルチコイドによりその発現量は低下し、同時にスパイクサイズも縮小する。従ってカルデスモンの発現変化がストレス環境下で引き起こされるスパイク成熟阻害の要因であることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

神経細胞のもう興奮性シナプスを構成するスパイクという構造は、神経細胞の成熟に伴いその形態を様々に変化させる。スパイクの形態や密度は神経機能の構造的基盤として非常に重要であると考えられている。そしてスパイクの形態、機能、ダイナミクスはアクチンにより制御されていることが知られている。

ストレスホルモンであるコルチコステロンに曝されると神経細胞のスパイク数の減少やスパイクの縮小などが起こることが知られているが、その分子メカニズムはまだはっきりとわかつてない。

今回の研究により、網羅的なスクリーニングからグルココルチコイド依存的に発現量が低下するタンパク質であるカルデスモンが見出された。カルデスモンはスパイク内に局在し、F-アクチンを安定化させることによりサイズを拡大させる機能を持つ。従ってカルデスモンの発現変化がストレス環境下で引き起こされるスパイク成熟阻害の要因であることが示された。

今回の研究結果は学位の授与に値すると考えられる。