The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Distinctive expression pattern of Peg10 in the mouse brain
Author(s)	近森, 久史
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/73522
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　近森　久史

		(職)	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	鳥田 昌一
	副　査	大阪大学教授	原田 彰宏
	副　査	大阪大学教授	佐藤 真

論文審査の結果の要旨

Peg10は、哺乳類への進化に関与するレトロトランスポゾン由来の遺伝子として注目され、胎盤形成能力に関わる研究が中心に行われてきた。そのため、脳での研究は進んでいなかった。

しかし、我々はPeg10の神経系の働きに着目し、脳での詳細な分布を検討し、Peg10が脳でユニークな発現パターンを示すことを明らかにした。特に、Peg10が育児行動、母性本能、乳汁分泌などの哺乳類の子育てに必要な脳機能に関与している内側視索前野（MPO），分界条床核（BST），室傍核（PVH）などに豊富に発現していることを明らかにした。哺乳類の特徴として、①産卵ではなく胎盤で胎児を成長させて直接子を産むこと、②生まれた子を栄養や免疫力を効率よく与えることのできる母乳によって育てることが挙げられる。本研究でPeg10は以前から知られている①ばかりでなく②にも関与している可能性を示した。

本研究の結果からPeg10は脳においても哺乳類への進化の重要な機能を担っている可能性を提唱した。これらの結果から本論文は、博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	近森　久史
論文題名 Title	Distinctive expression pattern of Peg10 in the mouse brain （マウス脳におけるPeg10遺伝子発現の特徴のある発現）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

Peg10遺伝子（paternally expressed gene 10）は、哺乳類への進化において重要な役割を果たした遺伝子と考えられている。中生代において、レトロトランスポゾンがその遺伝子を当時の生物に組み込むことによって、複製を繰り返し、ゲノム情報に一定の影響を与えた結果、胎生の特徴を備えた生命体が誕生したと考えられている。卵生と胎生とでは、生活様式や脳の働きなどの面でいくらかの違いがあるとされている。

Peg10は、retrotransposonの配列を残しているものの、transpositionによるgene duplicationの性質を失っており、無害であると考えられている。また、インプリンティング遺伝子の一種でもあり、胎生時期には両alleleで転写が活性化するが、成体のゲノムにおいて母親由来のalleleにおいては本遺伝子はメチル化を受け、不活性化状態になる。Gene Ontology上は、cell differentiationおよびcell proliferationにおいて重要な役割を果たす遺伝子と考えられているが、これはいくつかの発がんにおけるPeg10の役割に関する報告との関連性として考えることができる。

しかしながら、神経解剖学的に、胎生動物特有の行動や恒常性などに対して、Peg10が影響しているかどうかの報告は今のところなく、不明である。そこで、我々はマウス脳におけるPeg10遺伝子の発現の様子を調べ、さらにどのような働きと関連があるかを考察することにした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

RefSeqデータベースの情報を元に、プローブを設計して、その配列の正確性を確認した後、in situ hybridizationを行った。陽性細胞としてpituitary gland、testisをプローブで染色した。その結果、retrotransposonの性質の一つであるbidirectional transcriptionは起こらない（forward direction方向の転写のみが起こる）ことを確認した。また、脳および脊髄に対してPeg10の発現の様子を詳細に確認した。

各切片はCryostatを利用してwild type(C57BL/6c, 10 week old)マウスから取り出した組織をスライスすることにより、作成した。

結果として、Peg10は側坐核（Core region）、分界条床核（lateral division）、内側視索前核、室傍核、弓状核、内側扁桃核、外側傍小脳脚核において発現が認められた。また、黒質、背側縫線核、青斑核などのモノアミン作動性神経においても発現が認められた。

〔総　括(Conclusion)〕

Peg10は、脳内において部位特異的な発現のパターンを呈していた。Peg10発現が認められたdopaminergic neurons, serotonergic neurons, noradrenergic neurons, histaminergic neuronsの核は、depression, anxiety, schizophreniaなどの治療対象として重要な核と認識されている。MPO, BSTL, BSTM, PVなどの親行動に関連する核に発現しているということは、哺乳類特有の胎盤形成における進化に影響し、脳における母性行動に必要なホルモン分泌の制御に関与しているという可能性を示唆すると考えられる。また、「動機づけ」「感情制御」「自律神経機能」において何らかの役割を持つ可能性がある。視床下部のPVH、SCh、LH、DMH、Arcなどは体温、浸透圧、睡眠、Circadian rhythm、飲食、ホルモン分泌、排卵、生殖行動、親としての行動、給餌行動に関係していると考えられている。CeL、BSTL、PBはnegative affectivityに関与していると考えられており、ここに発現するPeg10も一定の影響を及ぼしていると考えられる。Reward pathwayは、主にLDTgからVTA（cholinergic pathway）、VTAからAcbC（dopaminergic pathway）への回路が重要であると考えられ、これらの核においても発現するPeg10は、reward pathwayにも関与していると考えられる。したがって、哺乳類への進化過程において胚盤形成のみならず、親としての行動および母性行動をスイッチオンするために必要なホルモンの分泌に関与している可能性があると考えられる。