



Title	Physiological stimulation regulates the spatiotemporal expression of brain-derived neurotrophic factor in the developing cortex: A study with real-time imaging of the promoter activity
Author(s)	宮阪, 優美
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/76625">https://hdl.handle.net/11094/76625</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

## 論文内容の要旨

氏名 ( 宮阪優美 )	
論文題名	Physiological stimulation regulates the spatiotemporal expression of brain-derived neurotrophic factor in the developing cortex: A study with real-time imaging of the promoter activity (発達期大脳皮質ニューロンの発火パターンは脳由来神経栄養因子の発現を時空間的に制御する)
論文内容の要旨	
<p>During development, cortical circuits are remodeled by spontaneous and sensory-evoked activity via alteration of expression of wiring molecules. An intriguing question is how physiological neuronal activity modifies the expression of these molecules spatiotemporally in developing cortical networks. Here, I addressed this issue, focusing on brain-derived neurotrophic factor (BDNF), one of the factors underlying cortical wiring. Real-time imaging of Bdnf promoter activity in a single cell level demonstrated that particular stimulation patterns preferentially regulated the increase and the time course of the promoter activity in individual cortical neurons. Furthermore, cortical cells that showed a similar increase in Bdnf promoter activity were spatially localized irrespective of stimulation patterns. These results suggest that physiological stimulation differentially tunes activity-dependent gene expression, and that cells with similar activity-dependent gene expression form a functional unit.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　(　宮阪優美　)		
	(職)	氏　名
論文審査担当者	主　查	教授　　山本　亘彦
	副　查	教授　　八木　健
	副　查	教授　　北澤　茂
	副　查	教授　　古川　貴久

## 論文審査の結果の要旨

宮阪優美は、脳の発達過程における神経活動依存的な遺伝子発現調節機構について研究を行った。これまでに、神経活動に依存して発現する遺伝子が回路の配線に重要な役割を持つことが明らかになってきたが、生理的な神経活動がどのようにこれらの遺伝子発現を時空間的に制御しているかについてはほとんど明らかになっていなかった。この問題を解明するため、神経回路を構成する個々のニューロンで神経活動依存的な遺伝子の発現パターンをライプイメージングにより解析した。そのために、神経回路形成に重要な遺伝子の一つである神経栄養因子BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) のプロモーター活性を大脳皮質切片下で可視化し、薬理学的・電気生理学的刺激に応答するプロモーター活性の時間変化を単一細胞レベルで計測した。その結果、Bdnfプロモーター活性の増加レベルやタイムコースは刺激パターンによって変化し、加えて増加率は細胞ごとに大きく異なることが見出された。さらに、近い増加率を示す細胞同士が近傍に位置することが見出され、この特徴は異なるパターン刺激を与えても不变であった。これらの結果から、神経活動のパターンによって皮質ニューロンにおけるBdnf遺伝子発現量や時間的特性が調節されること、またその遺伝子発現調節の機能ユニットが存在することが示唆された。

以上、本結果は非常にオリジナリティーのある学術研究であり、博士号に十分に値するものである。