The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Transient expansion of the expression region of Hsd11b1, encoding 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, in the developing mouse neocortex
Author(s)	土井, 美幸
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87717
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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	土井　美幸
論文題名 Title	Transient expansion of the expression region of *Hsd11b1*, encoding 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, in the developing mouse neocortex (発達段階におけるマウスの大脳新皮質において、11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1をコードする*Hsd11b1*の発現領域は一時的に拡大する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

近年、ストレスは発達段階の脳に多くの影響をもたらすということが報告されているが、その分子基盤は十分には明らかになっておらず、詳細の解明が待たれている。特に、ストレスホルモンの活性制御に関わる遺伝子の脳内での発現動態に関しては不明な点が多い。そこで我々は、局所においてストレスホルモンを活性化する酵素である11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1(11β-HSD1)をコードする遺伝子・*Hsd11b1*に着目し、その大脳皮質における発現動態を明らかにすることを試みた。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

定型発達過程の大脳皮質における*Hsd11b1*陽性細胞の分布領域を調べるため、生後の各発達段階(生後0, 3, 4, 6, 8, 14, 17, 26, 56日)のマウスの脳を用いて冠状断の凍結切片を作成し、*in situ* hybridization法を用いて*Hsd11b1*陽性細胞を検出した。その結果、発達の過程において*Hsd11b1*陽性細胞の分布領域は一時的に拡大し、生後26日以降になると一次体性感覚野の第5層付近に収束するということが明らかとなった。*Hsd11b1*陽性細胞の分布に影響を及ぼす因子について検討するため、発達後期である生後21日目から生後31日目までの10日間、飲水を介してCORTを投与した。CORTの経口投与によりCORTの血中濃度が上昇することは確認されたが、*Hsd11b1*陽性細胞の分布領域についてはコントロール群と比較しても顕著な差は見られなかった。次に、幼少期におけるCORT投与が*Hsd11b1*の発現に影響を及ぼすかどうかを調べるため、生後1日目から11日目までの10日間CORTの投与を行なった。その際、授乳中の母親のストレスが、発達段階の大脳皮質における*Hsd11b1*の発現にもたらす影響について検討するため、CORTは母親マウスの飲水に混ぜ、母親経由で仔マウスに投与した。その結果、仔マウスの血中CORT濃度が上昇することが確認され、その脳内における*Hsd11b1*陽性細胞の数はコントロール群と比較して優位に減少することを発見した。

〔総　括(Conclusion)〕

実験の結果より、発達段階の特定の時期の大脳皮質において、11βHSD1による局所的なCORTレベルの増加が示唆された。また、幼少期におけるCORT投与により、大脳皮質における*Hsd11b*陽性細胞数が顕著に減少していたことから、*Hsd11b1*の発現レベルが血中CORT濃度に応じて変化することで局所のCORTレベルが調節されている可能性が考えられた。本研究では、授乳中の母親マウスのストレスが、その子どもの大脳皮質におけるストレスホルモンの活性を制御し得る可能性を示した。この発見を一端とし、ストレスが発達段階の脳にもたらす様々な影響の根本的な理解が大きく進むことが期待される。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）		土井　美幸	
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	佐藤　真
	副　査	大阪大学教授	島田　昌一
	副　査	大阪大学教授	山下　俊英

論文審査の結果の要旨

近年、幼少期のストレス負荷は、発達段階の脳に様々な影響を及ぼすことが報告されている。一般的に、ストレス負荷による生体内の反応としてはストレスホルモンの血中濃度の上昇が知られているが、そのホルモンの活性制御に関わる遺伝子の脳内における発現動態に関しては詳細の解明が待たれている状態である。そこで本研究ではストレスホルモンの一種であるコルチコステロン(CORT)の濃度を局所的に上昇させる酵素である11-βHSD1の遺伝子・*Hsd11b1*に着目し、大脳新皮質における発現動態を解析した。その結果、*Hsd11b1*の発現領域は発達段階において一時的に拡大するということが明らかとなった。さらに幼少期のストレス負荷が*Hsd11b1*の発現にもたらす影響について調べるため、授乳中の母親マウスを介して仔マウスにCORTを投与したところ、大脳皮質において*Hsd11b1*発現細胞数の減少が認められた。本研究は授乳中の母親のストレスが子どもの脳においてストレスホルモンの活性を制御し得ることを示唆しており、発達段階の脳に対するストレスの影響の根本的な理解に繋がることが期待されるため、学位論文に値する。