

氏名	佐 野 訓 明
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第1628号
学位授与の日付	平成9年3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	脳由来神経栄養因子BDNF遺伝子の細胞内カルシウム流入による発現誘導機構の解析
論文審査委員	教授 土屋 友房 教授 亀井 千晃 教授 山本 格 教授 稲葉 昭次 教授 佐藤 勝紀

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

グルタミン酸受容体活性化などによって誘起されるカルシウムの細胞内流入によって、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor ; BDNF) 遺伝子の発現が誘導される。しかし、その発現機構についての解析はほとんどなされていない。

そこで、私は生体脳や初代培養神経細胞を用いて、転写制御因子 AP-1 との関連を検討しながら、その機構の解析を進めた。生体脳を用いた実験から、BDNF mRNA の発現誘導は AP-1 によって転写調節されている可能性が示唆された。しかし、初代培養神経細胞を用いた実験から、カルシウム流入による BDNF 遺伝子の発現誘導は、*denovo* のタンパク質合成を必要としない、*c-fos* などの最初期遺伝子と同様の機構によることが明らかとなった。また、その誘導機構の解析を進めるために、リン酸カルシウム法を用いた初代培養神経細胞への遺伝子導入系の適用を検討した。そして、この方法を用いて、BDNF 遺伝子のカルシウム応答性の解析を行っている。

論文審査結果の要旨

長期記憶のように神経細胞における機能発現が長期におよぶような場合、新たな遺伝子発現が関係していると考えられる。そのような場合の神経機能発現機構を解明するためには、遺伝子発現レベルでの解析が重要になってくる。本論文の著者はこのような観点から、グルタミン酸受容体活性化などを介した細胞外カルシウムの細胞内への流入によって、神経細胞で誘導される遺伝子の発現調節機構に注目して解析を行った。特に、このような場合に誘導されてくる転写制御因子AP-1と脳由来神経栄養因子BDNF遺伝子の発現について解析した。BDNFは脳で働いている主要なニューロトロフィンの一つであり、神経細胞の分化・成熟や生存維持などの作用を持つことが知られている。

本論文の著者は、実験材料として生体脳と初代培養神経細胞を用い、転写制御因子AP-1との関連を検討しつつBDNF遺伝子の発現誘導機構の解析を進めた。生体脳を用いた実験から、BDNF mRNAの発現誘導はAP-1によって転写レベルで調節されていることが示唆された。一方、初代培養神経細胞を用いた実験では、カルシウム流入によるBDNF遺伝子の発現誘導は、*de novo*のタンパク質合成を必要としない *c-fos* などの最初期遺伝子と同様の機構によることが明らかとなった。また、誘導機構の解析において、リン酸カルシウム法による初代培養神経細胞への遺伝子導入が可能であることがわかった。この方法を用いて、BDNFプロモーターがカルシウム応答性を示す *cis-element* を有することが明らかにされた。また、脱分極刺激によりBDNF遺伝子エクソン I が発現誘導されること等が明らかにされた。

以上のように、本論文は脳由来神経栄養因子BDNF遺伝子の細胞内カルシウム流入による発現誘導機構を明らかにしたものである。この研究は学術上価値あるものであり、博士の学位に値するものと判断する。