

氏名	まつもと なおや 松本直也
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2616号
学位授与の日付	平成15年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科生理系専攻
学位論文題目	Isolation of a set of genes expressed in the choroid plexus of the mouse using suppression subtractive hybridization. (サプレッション・サブトラクティブ・ハイブリダイゼーション法を用いたマウス脈絡叢発現遺伝子群の同定)
論文調査委員	(主査) 教授 清水 章 教授 鍋島陽一 教授 井出千東

### 論 文 内 容 の 要 旨

脈絡叢は脳脊髄液を産生する器官であるが、最近の研究から、脈絡叢上衣細胞が損傷脊髄への移植によって再生軸索の伸長を促進させること、また共培養によってニューロシの突起伸長と生存を促進させることが明らかとなった。本学位申請者は、脈絡叢上衣細胞のこのようなニューロンに対する機能を分子レベルで解明する目的で、サプレッション・サブトラクティブ・ハイブリダイゼーション (SSH) 法を用いてマウス脈絡叢に特異的に発現する遺伝子群を検索した。

SSH 法にて2種類の cDNA ライブラリーを用意した。一つはマウス成体の脈絡叢をテスター、同じく成体大脳皮質をドライバーとしてサブトラクションを行い作成したライブラリー (CP-CC cDNA ライブラリー) であり、他は、生後5日齢の脈絡叢をテスター、成体脈絡叢をドライバーとし作成したライブラリー (P5-Ad cDNA ライブラリー) である。これら2種類のライブラリーをスクリーニングして得られた49個の cDNA 断片をデータベースにて解析した。その結果、43個が既知の遺伝子であり、6個が新規の遺伝子であった。CP-CC cDNA ライブラリーでは、transthyretin (TTR), phosphodiesterase I $\alpha$  (PDI $\alpha$ ), Kir7.1, カテプシン B が同定された。また、P5-Ad cDNA ライブラリーでは、RNA プロットないし in situ ハイブリダイゼーション法にて、gelsolin, phospholipid transfer protein (PLTP), ATP-binding cassette transporter A8 (ABCA8), androgen-inducible aldehyde reductase (AIAR), Na<sup>+</sup>/sulfate cotransporter SUT-1 が脈絡叢に特異的に発現していることが明らかになった。また、幼若なマウス脈絡叢において優位な発現を見る新規遺伝子 FS88 を得た。

これらの遺伝子群のうち、PLTP は高比重リポ蛋白 (HDL) 粒子の大きさと組成を調節する主要な分泌性因子であり、ABCA は HDL の代謝に関わる膜輸送体である。また、TTR, gelsolin はいずれも amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) と結合してその凝集を抑制する機能を持つ分子である。さらに、AIAR はカテプシン B と共に解毒作用を有する。この様に脈絡叢上衣細胞には脂質代謝、抗 A $\beta$  凝集抑制、解毒代謝に関与する遺伝子群が特に強く発現していることが明らかとなった。脈絡叢上衣細胞がこれらの分子の発現によって中枢神経系の環境を適正に保持し、中枢神経ニューロンの生存と機能保持のために、従来考えられている以上に重要な役割を果たしていることが示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脈絡叢は脳脊髄液を産生する器官であるが、最近の研究から、脈絡叢上衣細胞が損傷軸索の再生及びニューロンの生存を促進させることが明らかとなった。本学位申請者は、脈絡叢の機能を分子レベルで解明するため、サプレッション・サブトラクティブ・ハイブリダイゼーション法を用いてマウス脈絡叢に特異的に発現する遺伝子群を検索した。

2種類の cDNA ライブラリー (一つは、マウス成体脈絡叢をテスター、大脳皮質をドライバーとし、もう一つは、生後5日齢の脈絡叢をテスター、成体脈絡叢をドライバーとしたもの) をスクリーニングし、6個の新規遺伝子を含む49個の cDNA 断片を得た。これらについて RNA プロットないし in situ ハイブリダイゼーション法にて脈絡叢における発現を確

認した所、脈絡叢上皮細胞に脂質代謝 (phospholipid transfer protein, ATP-binding cassette transporter A8), 抗アミロイドβ凝集抑制 (transthyrein, gelsolin), 解毒代謝 (androgen-inducible aldehyde reductase) に関与する遺伝子群が特に強く発現していることが明らかとなった。脈絡叢が中枢神経系の環境を適正に保持し、中枢神経の生存と機能保持に重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上の研究は脈絡叢の機能を明らかにし、中枢神経系の機能維持機構の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成15年3月6日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。