

氏 名	にし やま ひろし 西 山 洋
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2488 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 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	理 学 研 究 科 化 学 専 攻
学位論文題目	グリア細胞由来カルシウム結合タンパク質 S100B によるシナプス可塑性の調節に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 三 木 邦 夫	教 授 伊 藤 維 昭	助教授 秋 山 芳 展
--------	----------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

脳の主構成細胞はニューロンとグリア細胞に大別される。従来、活動電位を発生しないグリア細胞は脳における情報伝達、及び情報処理に携わらないと考えられてきた。本論文は、ニューロン・グリアの相互作用が脳における情報伝達、及び情報処理に及ぼす意義を明らかにしようとしたものである。

グリア細胞由来カルシウム結合タンパク質 S100B は、グリア細胞の主要なサブタイプの一つであるアストロサイトにおいて発現し、細胞外に分泌されることが知られている。S100B の研究の歴史は長く、培養細胞の実験系では多様な生物活性を持つことが知られている。申請者は、S100B がシナプス伝達やシナプス可塑性を調節するグリア細胞由来因子であるとの仮説を立て、S100B の遺伝子欠失マウスを作製し、その仮説を検証することを試みた。

S100b 遺伝子のタンパク質コード領域全長を欠失させたマウスを遺伝子標的法で作製した。S100B 欠失マウスは正常に発生し、生殖能力を有しており、脳の組織構築に顕著な異常を示さなかった。S100B はセロトニン作動性神経細胞にとって重要な神経突起成長因子であると考えられてきたが、免疫組織化学的手法、及び高速液体クロマトグラフィーを用いた詳細な解析の結果、S100B は動物個体内におけるセロトニン作動性神経細胞にとって必須な神経突起成長因子ではないことを明かした。また、培養した S100B 欠失アストロサイトのシナプス形成促進能力、S100B 欠失マウスにおける末梢神経の発達や再生についても解析し、いずれも正常であることを明らかにした。S100B 欠失マウスは神経系の発達に検出する如何なる異常を示さなかった。

成体マウスの海馬スライス標本を用いて、海馬 CA1 領域のシナプス伝達及びシナプス可塑性を電気生理学的に解析した。その結果、S100B 欠失マウスのシナプス伝達効率は正常であるが、記憶や学習の素過程の一つであると考えられる長期増強 (long-term potentiation; LTP) が野生型マウスに比べて亢進することを発見した。この亢進は、細胞外から S100B を投与することによって阻止され、野生型マウスの LTP と同程度の大きさとなることを明かした。この結果は、観察された LTP の亢進が発達異常を反映したものではないことを証明すると同時に、S100B が細胞外から神経細胞に直接作用して、LTP を抑制的に調節することを示唆している。さらに、S100B 欠失マウスは海馬依存的な 2 種類の学習課題において成績の向上を示し、S100B が真にマウス個体で情報処理に関与していることの証拠を提示した。

本研究は、S100B がシナプス可塑性を負に調節するグリア細胞由来因子であることを明かとし、アストロサイト・ニューロンの相互作用が脳機能において果たす役割の重要性を示唆したものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脳の主要構成細胞はニューロンとグリア細胞に大別される。従来、活動電位を発生しないグリア細胞は脳における情報伝達、及び情報処理に携わらないと考えられてきた。本論文は、ニューロン・グリアの相互作用が脳における情報伝達、及び情報処理に及ぼす意義を明らかにしようとしたものである。

申請者は、グリア細胞由来カルシウム結合タンパク質 S100B に注目した。S100B は、グリア細胞の主要なサブタイプの一つであるアストロサイトにおいて発現し、細胞外に分泌されることが知られており、ニューロン・アストロサイト間相互作用を介在する分子の候補として位置付けられる。S100b 遺伝子のタンパク質コード領域全長を欠失させたマウスを作製したところ、そのホモ接合体（S100B 欠失マウス）は正常に発生し、生殖能力を有し、脳の組織構築に顕著な異常を示さなかった。S100B はセロトニン作動性神経細胞の重要な神経突起成長因子であると考えられてきたが、免疫組織化学的手法、及び高速液体クロマトグラフィーを用いた詳細な解析の結果、S100B 欠失マウスにおけるセロトニン作動性神経細胞の発達が正常であることを明らかとした。これらの結果は、in vitro の実験系で蓄積された成績の生物学的意義については慎重であるべきことを示唆しており、評価すべき点の一つである。

次に、成体マウスの海馬スライス標本を用いて、シナプス伝達及びシナプス可塑性を電気生理学的手法によって解析した。S100B 欠失マウスのシナプス伝達効率は正常であったが、記憶や学習の素過程の一つであると考えられる長期増強（long-term potentiation; LTP）が野生型マウスに比べて亢進することを発見した。さらに、この亢進は、細胞外から S100B を投与することによって阻止され、野生型マウスの LTP と同程度の大きさとなる結果を得た。ノックアウトマウスを用いた研究の弱点は、観察される何らかの表現形が、形態的には検出し難い発達異常の蓄積効果によることを論理的に排除することが困難なことである。上記結果は、観察された LTP の亢進が発達異常を反映したものではないことを明かとした。また、S100B が細胞外から神経細胞に直接作用して、LTP を抑制的に調節していることを示唆した。さらに、S100B 欠失マウスは海馬依存的な 2 種類の学習課題において成績の向上を示すことが明らかにされ、S100B が真にマウス個体で情報処理に関与していることの証拠が提示された。

本研究は、S100B がシナプス可塑性を負に調節するグリア細胞由来因子であることを明かとしたものであり、ニューロン・グリア相互作用の重要性を示唆している。神経科学の発展に多大の貢献を与えたと言える。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認め、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。