

氏 名	もり 森 たく 塚 ま 磨
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2822 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 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 生 物 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Protein levels of neurotrophins in the developing macaque brain (発達期マカクザル脳内におけるニューロトロフィンのタンパク量)
論文調査委員	(主 査) 教 授 林 基 治 教 授 森 明 雄 教 授 景 山 節

論 文 内 容 の 要 旨

霊長類の大脳新皮質は、主に組織化学的、電気生理学的手法によって多様な領野に分けられることが明らかにされている。これらの領野は、さまざまな生理機能に関与しているので、機能領野とも呼ばれている。従来、霊長類における機能領野がどのような分子基盤で形成され、発達していくのかについてはほとんど解明されていない。申請論文は、神経栄養因子という神経発達現象に重要な分子群に注目し、霊長類の大脳新皮質形成への関わりについて明らかにしたものである。

第一章では、マカクザル中枢神経系組織からの脳由来神経栄養因子 (BDNF) およびニューロトロフィン-4/5 (NT-4/5) の抽出・定量法を確立し、脳内における BDNF と NT-4/5 の分布および発達に伴う変遷を調べた。その結果、成熟期では BDNF は海馬に最も多く含有されていること、また大脳新皮質の各領野間では、前頭連合野、頭頂連合野、側頭連合野に、感覚・運動野より多量に含有されていることを明らかにした。海馬や連合野は学習や記憶に大きく関与する脳領域なので BDNF がこれらの機能に重要であることが示唆された。さらに BDNF タンパク量の減少開始時期を比較した結果から、第一次視覚野は前頭連合野より早い発達過程をたどることが示された。一方 NT-4/5 は成熟期では小脳に多く含有されていること、各大脳新皮質領野間でほとんど分布に違いが認められないこと、さらに胎生時期に一過性の増加を示すがその後減少し、生後はほとんど量が変化しないことが明らかにされた。

第二章、三章では、BDNF と NT-4/5 の抽出・定量法が NT-3 の抽出・定量に応用できることを示し、マカクザル脳内の NT-3 の分布および発達に伴う変化を調べた。その結果、NT-3 は成熟期では海馬、脊髄、小脳に多いこと、大脳新皮質においては、胎生期から生後の初期まで多量に存在し、生後 3 ヶ月には成熟期とほぼ同じレベルまで減少していることを明らかにした。以上の結果から NT-3 は胎生期から生後初期のマカクザル大脳新皮質の発達に重要であること、また NT-3 タンパク量のピーク時期を比較した結果からも、第一次視覚野、感覚野や運動野は前頭前野などの連合野よりも早い発達過程をたどることが示された。

第四章では、第一次視覚野と前頭連合野において視覚入力に神経栄養因子タンパク量にどのような影響を与えるかを検討した。その結果、薬理操作による視覚入力の遮断は、第一次視覚野における BDNF タンパク量のみを減少させること、一方 NT-4/5 や NT-3 タンパク量には影響を及ぼさないことを明らかにした。

以上の結果より、神経栄養因子の観点から見ると、マカクザルの大脳新皮質は一様に発達するのではなく、感覚・運動野は連合野より早く発達することが示された。さらに生後における感覚入力の影響が、神経栄養因子を介して感覚・運動野の早い発達を支えている可能性が示唆された。

また、確立された神経栄養因子の定量法は、成熟期や発達期だけでなく老化過程における神経栄養因子の脳内動態の解明にも応用でき、さらに脳以外の組織や血液などにおける神経栄養因子の生理機能を解明する上でも有用と考えられる。

論文審査の結果の要旨

ヒトを含む霊長類の脳新皮質は進化の過程で拡大し、さまざまな機能領域に分けられることが知られている。従来これらの領域がどのような分子メカニズムで形成され、発達していくのかについての研究はほとんど行われていなかった。申請者は神経系の発達、分化、成熟過程に重要な分子として知られている神経栄養因子類に着目し、本分子の機能領域形成過程への関与について明らかにした。

第一章では、神経栄養因子のなかで同じ受容体を持つことの知られている脳由来神経栄養因子 (BDNF) とニューロトロフィン-4/5 (NT-4/5) に着目し、マカクザル脳神経組織からのタンパク質の抽出法と酵素免疫測定法の確立に関して報告した。ついで成熟期における脳内分布を調べ、BDNFが脳新皮質連合野や海馬などの学習記憶に大きく関与する領域に多いことを見出し、BDNFが高次脳機能の発現に重要であることを示唆した。さらに脳新皮質各領域におけるBDNFタンパク量の変遷過程を解析した結果、生後1ヶ月から6ヶ月に一過性の増加が起こることを示した。この時期は脳新皮質におけるシナプス数が一過性に増加する時期とほぼ一致し、BDNFがシナプス形成に関与することを示唆した。またBDNF量の減少開始時期を比較した結果、第一次視覚野が前頭連合野より早期に発達することを発見した。一方NT-4/5の発達過程には、機能領域での違いは観察されなかった。従来BDNF、NT-4/5の脳内発達過程はげっ歯類で一部報告されているが、霊長類を使用して脳新皮質各領域における発達の違いを検討した研究は行われておらず、今後の霊長類脳の発達研究の発展に寄与することが大きいと考えられた。

第二、第三章では、NT-3のマカクザル脳内分布と各機能領域における発達を報告した。まずBDNFとNT-4/5タンパク質の抽出法がNT-3にも適用できることを示し、また各大脳新皮質機能領域における発達を調べ、NT-3は胎生期から生後初期に多量に存在し、NT-3が発達初期の脳新皮質の形成過程に重要であることを示した。またBDNFとは異なり、生後の神経活動の増加がNT-3量を減少させる可能性を示唆した。さらに各機能領域間におけるNT-3量の減少過程を比較した結果、感覚・運動野は連合野より早期に発達することを見い出している。

第四章では、薬理操作による視覚入力遮断が神経栄養因子類のタンパク量へどのような影響を及ぼすのかを解析した。その結果、視覚刺激遮断によって、第一次視覚野のBDNF量のみが顕著に減少することを発見した。以上の結果から生後の神経活動の発現が、BDNF等の分子を介することによって感覚野の早い発達の基盤を支えているものと推論した。本研究は、霊長類の脳内における神経栄養因子量が神経活動によって制御されていることを初めて見出したもので価値のあるものである。

以上のことから、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと判断される。論文内容とそれに関連した試問の結果合格と認めた。