

氏 名	きた じま かず ひと 北 島 和 人
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2971 号
学位授与の日付	平 成 18 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	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学位論文題目	Localization of Id2 mRNA in the adult mouse brain (分化抑制因子 Id2 mRNA の成体マウス脳内での局在)

論文調査委員	(主 査) 教 授 影 山 龍 一 郎	教 授 塩 田 浩 平	教 授 瀬 原 淳 子
--------	------------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

(目的)

分化抑制因子 Id は basic helix-loop-helix 型転写因子の機能阻害因子であり、細胞分化と増殖の制御に関与している。哺乳類では4つの Id が単離されており、これらの因子は胎仔期のみならず成体においても、類似しながらも固有の発現様式を示す。Id2 はマウス成体脳のプルキンエ細胞や大脳皮質ニューロンで発現していることが知られており、細胞分化、増殖だけでなく、成体でも何らかの神経活動に関わっていることが示唆されている。マウス成体の神経系における Id2 の機能を考察するために、マウス成体脳での Id2 mRNA の局在を調べた。

(方法)

成体雄 ICR マウス、または NMRI と 129/Sv の雑種マウスを 4 %パラホルムアルデヒド/PBS で還流固定後に脳を取り出し、10 μ m 厚の冠状凍結切片を作成した。この標本に対して ³⁵S でラベルされた Id2 アンチセンスプローブを用いてハイブリダイゼーションを行った。対比染色にはニッスル染色を用いた。また、Id2 との比較のため Id1, Id3, Id4 についても同様にハイブリダイゼーションを行った。さらに、大脳皮質、小脳、線条体から全 RNA を抽出しノザンプロット法により各部位の Id2 の発現量を評価した。

(結果)

Id2 mRNA は帯状回、海馬支脚、扁桃体、中隔核などの大脳辺縁系、線条体、淡蒼球、黒質網様部などの大脳基底核系、さらに視交叉上核、海馬歯状回、前脳室下領域などでも発現を認め、従来報告されているよりも広範囲に発現していることが示された。視床では、前腹側核、後腹側核に中等度の発現を認めたが、その他の核では発現は少なかった。大脳皮質第4層、黒質緻密部などではほとんど発現がなかった。一方、Id1 はほとんど発現を認めず、Id3 は脳全体に発現していたが、歯状回、外包などを除くと発現している細胞はまばらであった。Id4 mRNA は全体に弱い発現であったが、線条体、扁桃体外側核で比較的強い発現を認めた。いずれも Id2 の分布とは異なっていた。マウス成体脳において、Id の中では Id2 が最も強く発現していた。ノザンプロット法による解析では、Id2 は大脳皮質、小脳で強く発現していたが、線条体では発現が弱かった。

(考察)

Id2 は成体海馬歯状回、前脳室下領域でも発現を認めることから、胎仔期の細胞分化と増殖の制御に関与しているだけでなく、成体の神経幹細胞にも発現し、分化、増殖に関係している可能性がある。また、成体脳に広範囲に発現しており、分化、増殖だけでなく、中枢神経系の活動にも関わっていると考えられる。大脳皮質、大脳基底核、大脳辺縁系、プルキンエ細胞、視交叉上核などに分布していることから、運動の調整、認知機能、情動行動、概日リズムなどに関与していることが示唆された。今後ノックアウトマウスの解析も含め、更なる研究が必要と考えられる。

論文審査の結果の要旨

分化抑制因子 Id は basic helix-loop-helix 型転写因子の機能阻害因子であり、細胞分化と増殖の制御に関与していると考えられている。哺乳類では 4 つの Id が単離されており、これらの因子は胎仔期のみならず成体においても、類似しながらも固有の発現様式を示す。マウス成体の神経系における Id2 の機能を考察するために、マウス成体脳での Id2 mRNA の局在を調べた。Id2 mRNA は帯状回、海馬支脚、扁桃体、中隔核などの大脳辺縁系、線条体、淡蒼球、黒質網様部などの大脳基底核系、視交叉上核、海馬歯状回、前脳室下領域などでも発現を認め、従来の報告よりも広範囲に発現していることが示された。視床では、前腹側核、後腹側核に中等度の発現を認めた。一方、Id1 はほとんど発現を認めず、Id3 は脳全体に発現していたが、歯状回、外包などを除くと発現している細胞はまばらであった。Id4 mRNA は全体に発現は弱いですが、線条体、扁桃体外側核で比較強い発現を認め、Id2 の分布とは異なっていた。Id2 は成体海馬歯状回、前脳室下領域でも発現を認めることから、成体の神経幹細胞の維持などに関係している可能性が示唆された。また、成体脳に広範囲に発現しており、分化、増殖だけでなく、成体の中枢神経系の活動にも関与していることが示唆された。

以上の研究は、分化抑制因子 Id2 の成体マウス脳全部位における局在の解明に貢献し、中枢神経系の機能の理解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、本学位申請者は、平成18年2月13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。