

論文内容の要旨

申請者氏名 鈴木 慎一郎

ドコサヘキサエン酸 (DHA)は、正常な脳の発生や脳機能の向上に必要な栄養成分の一つである。DHA の機能の一つとして、神経細胞の樹状突起スパインの形成促進が報告されている。樹状突起スパインは神経細胞の樹状突起に存在する棘状の構造体であり、ポストシナプスとしてグルタミン酸等の神経伝達物質を受容することで神経細胞間の情報伝達を司り、記憶・学習などの高次脳機能の発揮に必要とされる。しかし、DHA による樹状突起スパイン形成の分子作用機序は不明である。本研究は、DHA により活性化されるシグナル伝達および発現が誘導される遺伝子群の解析を通じて、DHA による樹状突起スパイン形成の作用機序の解明を目指した。

まず、受容体アゴニストおよびアンタゴニストを用いた解析により、DHA が受容体 GPR40の活性化を介して樹状突起スパイン形成を促進することが明らかとなった。続いて、次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析を行い、DHA の刺激により1.5 倍以上に発現量が上昇する遺伝子114 個および2/3 倍以下に発現量が減少する遺伝子146 個を見出した。そこで、DHA 刺激で発現量が上昇する遺伝子の中から、長期増強 (LTP)により発現上昇することが報告されているRING Finger Protein 39 (RNF39)に着目して解析を進めた。RNF39 を過剰発現させた培養海馬神経細胞では、樹状突起スパイン形成が促進された。一方、RNF39 を発現抑制した神経細胞では、DHA刺激によるスパイン形成の促進が阻害された。この結果から、DHA がRNF39 を介してスパイン形成を促進することが示唆された。さらに、RNF39 による樹状突起スパインの形成機構を解析するために、RNF39結合タンパク質のプロテオーム解析を行った。その結果、RNF39 結合分子としてMDM2を同定した。MDM2のみを発現させた細胞に比べて、RNF39 とMDM2 を共発現させた細胞ではMDM2 のタンパク質量が顕著に減少した。一方で、プロテアソーム阻害剤で処理した場合はMDM2 のタンパク質量に変化は認められなかった。これらの結果から、RNF39がMDM2 のプロテアソームによるタンパク質分解を誘導することが示唆された。一方、先行研究により、MDM2 がDCX (Doublecortin)の分解誘導を介してスパインの形成を抑制することが報告されている。そこで、RNF39 によるDCX のタンパク質量への影響を解析したところ、DCX のみ発現させた細胞に比べて、RNF39 とDCX を共発現させた細胞ではDCX のタンパク質量が有意に増加した。

以上の結果から、DHA が GPR40 の活性化を介して RNF39 の遺伝子発現を誘導し、RNF39 が MDM2 の分解を誘導して DCX を安定化させることにより、樹状突起スパインの形成を促進することが示唆された。スパイン形成が記憶・学習に関与することから、DHA が RNF39 を介した樹状突起スパイン形成を促進することで、記憶・学習能力などの高次脳機能の向上に関与する可能性が示唆された。

やむを得ない事由[図書出版、学術雑誌等への掲載、特許・実用新案出願、個人情報等の保護、その他 ()]により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】

論文審査結果の要旨

申請者氏名 鈴木 慎一郎

樹状突起スパインは、神経細胞の樹状突起上に沿って形成される小さな突起物であり、興奮性シナプスのシナプス後部として機能する。樹状突起スパインの形成やシナプス活動に伴うスパインの形態変化に支障が生じると、自閉症や、統合失調症、アルツハイマー病等の神経疾患の発症につながると考えられており、樹状突起スパイン形成のメカニズムの解明は、現在、神経科学の重要な研究テーマとなっている。ドコサヘキサエン酸 (DHA) は、正常な脳の発生や脳機能の向上に必要な栄養成分の一つである。特に、DHAの摂取はアルツハイマー型認知症の発症リスクの軽減に寄与することが報告されている。これまでの研究から、DHAの機能の一つとして、神経細胞の樹状突起スパインの形成促進が報告されているが、DHAによる樹状突起スパイン形成の分子作用機序は不明であった。

そこで、申請者は、本研究でDHAによる樹状突起スパイン形成の作用機序の解明を目指した。本研究で明らかとなった点は、1) DHAが受容体GPR40の活性化を介して樹状突起スパインの形成を促進すること、2) GPR40の活性化により最近E3-ユビキチンリガーゼとして機能することが報告されたRING Finger Protein 39 (RNF39)の発現が上昇し、3) RNF39がDHAによる樹状突起スパイン形成に関与すること、4) RNF39がE3-ユビキチンリガーゼであるMouse Double Minute 2 (MDM2)と相互作用し、5) RNF39がプロテアソームを介してMDM2の分解を誘導すること、6) RNF39が先行研究によりMDM2によって分解が誘導することが報告されているDoublecortin (DCX)のタンパク質量を増加させることである。

これまでの先行研究により、DCXが樹状突起スパインの形成を促進することが報告されている。従って、本研究成果により、DHA → GPR40 → RNF39 → MDM2 → DCX → 樹状突起スパイン形成という、DHAによるスパイン形成を担う一連の分子メカニズムの流れが示唆された。DCXがいかに樹状突起スパイン形成を促進するかという点は、未だ不明である。しかしながら、本研究は、網羅的なトランスクリプトーム解析とプロテオーム解析を交えた意欲的なものであり、DHAによる樹状突起スパイン形成の分子作用機序の一端を明らかにしたという点で学術的に評価することができる。また、DHAの摂取によるアルツハイマー病の罹患率の減少が、RNF39の発現誘導を介した樹状突起スパイン形成の促進を伴う可能性を示した点で、医学的な視点からも評価できる。

以上のように、本論文は神経回路網形成および神経シナプス形成の分子メカニズムの一端を明らかにしたもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士(バイオサイエンス)の学位論文として価値あるものと認めた。

やむを得ない事由[図書出版, 学術雑誌等への掲載, 特許・実用新案出願, 個人情報等の保護, その他 ()]により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】