

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	大 塚 貴 文
主 論 文 題 名				
Acute reduction of neuronal RNA binding Elavl2 protein and Gap43 mRNA in mouse hippocampus after kainic acid treatment (神経特異的RNA結合タンパク質Elavl2 と Gap43 mRNA はカイニン酸投与マウス脳の海馬領域において急速に減少する)				
(内容の要旨)				
<p>神経細胞の発生および機能獲得には時期領域特異的な遺伝子の発現が不可欠であるが、近年、神経特異的RNA結合タンパク質による転写後調節がその過程において重要な役割を担うことが明らかになりつつある。</p> <p><i>Elavl2</i> (ELAV-like 2) はショウジョウバエ<i>ELAV</i> (Embryonic lethal abnormal vision) 遺伝子のホモログであり、神経特異的な発現を示すneuronal Elavl proteins (nElavls: <i>Elavl2</i>, 3, 4) の一つである。nElavlsは保存性の高い3つのRNA recognition motif (RRM) によって標的RNAに結合し、多様な転写後調節を行うことで、遺伝子発現を制御していることが示唆されている。<i>Elavl2</i>においては近年、イントロン領域におけるSNPが統合失調症の発症と有意に関連することが報告され、その標的RNAの解明、制御機構および生理機能の解明が期待されている分子である。</p> <p>そこで私は、まず<i>Elavl2</i>特異的抗体を用いた免疫染色法により、成体マウス脳において<i>Elavl2</i>が海馬CA3錐体細胞、歯状回門パルブアルブミン陽性神経細胞、バスケット細胞に限局して発現していることを明らかにした。続いて、上記統合失調症に関わるSNPが<i>Elavl2</i>の発現制御に関わる可能性を考え、カイニン酸投与による刺激実験を行った。カイニン酸投与後30分、3時間、12時間と経時的に脳サンプルを採取し、各種遺伝子発現量を定量的RT-PCR法およびウエスタンブロッティング法によって解析した。カイニン酸投与マウス海馬では <i>cFos</i>や<i>Bdnf</i>といった最初期遺伝子群の発現上昇が30分から3時間の早期に現れることを確認した。<i>Elavl2</i>においては、mRNAレベルでの発現量は経時変化しないものの、タンパク質レベルでは3時間で有意に減少していることが明らかとなった。また、標的RNAとして既報の<i>Gap43</i> mRNAも<i>Elavl2</i>タンパク質減少後の12時間サンプルにて有意に減少していることが明らかとなった。</p> <p>以上の結果から、<i>Elavl2</i>による標的RNAの制御は、神経活動依存的な調節を受けることが強く示唆された。今後、<i>Elavl2</i>タンパク質減少メカニズムの解明および<i>Elavl2</i>の生体内標的RNAを同定することにより、その生理的機能と統合失調症の病態との関連がより詳細に明らかになるものと考えられる。</p>				