

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	富岡武泰
論文審査担当者	主査	生理学	岡野 栄之	
	解剖学	仲嶋 一範	薬理学	安井 正人
	生理学	柚崎 通介		
学力確認担当者			岡野 栄之	審査委員長：仲嶋 一範
				試問日：平成26年 3月25日
<b>(論文審査の要旨)</b>				
論文題名：LIM Homeobox 8 (Lhx8) Is a Key Regulator of the Cholinergic Neuronal Function via a Tropomyosin Receptor Kinase A (TrkA)-mediated Positive Feedback Loop (Lhx8はTrkAによるポジティブフィードバック機構を介したコリン作動性神経機能調節の主要制御因子である)				
<p>本研究では、転写因子であるLIM homeobox 8 (Lhx8) がTropomyosin receptor kinase A (TrkA) のプロモーター領域に結合し、TrkAの発現調節を行うことを示した。また、Lhx8がTrkAの発現調節を介してNerve growth factor (NGF) によるコリン作動性神経細胞の機能制御に関与していることを示唆し、Lhx8の発現がNGF-TrkAシグナルにより調節されていることを示した。以上の結果から、NGF-TrkA → Lhx8 → TrkAのポジティブフィードバック機構がコリン作動性神経細胞成熟及び機能維持に重要な役割を果たすことを明らかにした。</p> <p>審査ではまず、Lhx8の成体脳での発現パターンに関する質問がなされた。それに対し、Lhx8は中隔野、マイネルト基底核、線条体の前脳コリン作動性神経細胞に発現し、加齢に伴い発現が低下すると回答された。加齢に伴う発現低下のメカニズムについて質問がなされた。それに対し、NGFの発現が加齢に伴い低下することが報告されており、それに伴いLhx8の発現も低下する可能性が考えられると回答された。前脳コリン作動性神経細胞は末梢のコリン作動性神経細胞と何が違うのか質問がなされた。それに対し、前脳コリン作動性神経細胞ではLhx8によるTrkAの発現を介したNGFによる制御機構が存在する一方で、末梢のコリン作動性神経細胞ではLhx8の発現及びTrkAの発現もないため、他の成熟・機能維持機構によって制御されている可能性が考えられると回答された。成体脳におけるLhx8ノックダウン下でのNGFの効果について質問がなされた。それに対し、実験手技的に難しく結果を得ることはできていないが、今後の研究課題の一つであると回答された。PC12細胞ではLhx8が発現しているのか、なぜPC12細胞をレポーターアッセイに使用したのか質問がなされた。それに対し、qPCRによりLhx8の発現を確認し、PC12細胞にはTrkAが発現しNGFの反応性が見られるためだと回答された。Lhx8の強制発現の影響はTrkA陽性細胞になることが決定している細胞だけにしか効果がないのか質問がなされた。それに対し、中隔野以外の細胞でLhx8を強制発現してもTrkA陽性の細胞が現れることはなかったと回答された。PC12細胞でLhx8強制発現効果が見られた結果はどのように解釈されるのか質問がなされた。それに対し、Lhx8の作用には他のLhxファミリーと同様にco-factorが必要であると考えられ、TrkA陽性細胞になる細胞にはco-factorが発現しており、PC12細胞にはTrkAの発現と同様にco-factorが発現しているためLhx8の作用が見られた可能性が考えられると回答された。Lhx8のタンパク質制御機構に関する質問がなされた。それに対し、LhxファミリーであるLhx3はリン酸化制御を受けることが報告されていることから、Lhx8も同様にリン酸化制御を受ける可能性が考えられると回答された。今回の研究から今後の創薬研究への応用に関する質問がなされた。それに対し、Lhx8のco-factorやリン酸化部位及び調節機構を明らかにすることによって新たな創薬戦略が可能になると考えられ、co-factorやリン酸化部位の同定は今後の研究課題の一つであると回答された。</p> <p>以上のように、本研究で今後さらに検討すべき課題は残されているものの、Lhx8を介したコリン作動性神経細胞の新たな成熟及び機能維持機構を示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				