九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Fosb Gene Products Contribute to Excitotoxic Microglial Activation by Regulating the Expression of Complement C5a Receptors in Microglia

能丸, 寛子

https://hdl.handle.net/2324/1470526

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：能丸　寛子

論文題名：*Fosb* Gene Products Contribute to Excitotoxic Microglial Activation by Regulating the Expression of Complement C5a Receptors in Microglia

（*Fosb* 遺伝子産物はミクログリアで補体 C5a レセプターの発現を制御することにより興奮毒性時のミクログリアの活性化に寄与している　）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

Fosb 遺伝子は Activator protein-1 転写因子複合体の構成タンパク質の一つをコードしている。*Fosb* mRNA からオルタナティブスプライシングにより、全長型 FOSB タンパク質をコードする *Fosb* mRNA と ΔFOSB タンパク質をコードする Δ*Fosb* mRNA が産生される。*Fosb* 遺伝子産物は脳組織の様々な部位で発現している。さらに、*Fosb* 遺伝子欠損マウスはうつ様症状を呈し、成熟後にてんかんを自然発症することから、*Fosb* 遺伝子産物は精神疾患と神経内科的疾患に重要な役割を持つことが明らかにされている。現在まで、*Fosb* 遺伝子産物に関する研究は神経細胞での機能にのみ注目され、グリア細胞での *Fosb* 遺伝子産物の機能は解明されていなかった。本研究において、ミクログリアが海馬の神経細胞と同レベルの *Fosb*/Δ*Fosb* mRNA を発現していることを明らかにし、マイクロアレイ解析により、ミクログリアにおける発現が *Fosb* 遺伝子産物に依存している 6 個の遺伝子を同定した。これらの遺伝子の中で、補体 C5a のレセプターをコードしている *C5ar1* と *C5ar2* に注目し、以降の実験を進めた。初代培養 *Fosb* 欠損ミクログリアは野生型ミクログリアに比べて切断型 C5a に対する遊走反応性が低下していた。また *Fosb* 欠損マウスは野生型マウスに比べてカイニン酸誘発けいれん発作に対して抵抗性を持っていることも明らかとなった。カイニン酸投与 24 時間後の野生型マウスの海馬組織では、*C5ar1* mRNA の発現量と C5aR1 タンパク質の免疫反応性が増加していたが、*Fosb* 欠損マウスではその変化が減弱していることも示した。さらに、カイニン酸投与後のミクログリアの活性化が、野生型マウス海馬に比べ、*Fosb* 欠損マウス海馬で減弱していることを CD68 の免疫反応性やミクログリアの形態変化、*Il6*、*Tnf* mRNA 発現レベルの解析により明らかにした。しかし、海馬における Iba-1 陽性細胞数の変化は観察されなかった。これらの結果から、興奮毒性時における海馬での神経炎症反応に、ミクログリアでの *C5ar1* と *C5ar2* 遺伝子の発現制御を通して *Fosb* 遺伝子産物が寄与していると結論付けた。