

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）



論文審査の結果の要旨

*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に発現している。現在まで、*Fosb*遺伝子産物に関する研究は主にニューロンについて展開されており、グリアでの*Fosb*遺伝子産物の機能については明らかにされていなかった。本研究ではまず、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見出した。次に、マイクロアレイ解析によって、ミクログリアにおいて*Fosb*遺伝子産物にその発現が依存している6個の遺伝子を同定した。以降の研究は、その中から補体C5aの受容体をコードしているC5ar1とC5ar2に焦点を絞り、解析を進めた。初代培養*Fosb*欠損ミクログリアは野生型ミクログリアと比べて切断型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であった。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強していたが、*Fosb*欠損マウスではその変化が減弱していた。さらに、カイニン酸投与後の海馬ミクログリアの活性化が野生型マウスに比べて*Fosb*欠損マウス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*や*Tnf* のmRNAの発現レベルの解析などから見出した。これらの結果から、興奮毒性による海馬損傷にミクログリアにおけるC5ar1とC5ar2遺伝子の発現制御を介して*Fosb*遺伝子産物が関与する可能性が示唆された。

以上の研究は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。試験ではまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、おおむね満足すべき回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。