

(様式4)

学位論文の内容の要旨

野口 東美 印

Decreased lamin B1 levels affect gene positioning and expression
in postmitotic neurons

(ニューロンでの遺伝子座核内配置と転写制御における核ラミナの役割)

ニューロンは最終分裂終了後、神経突起や軸索の伸長などの形態学的変化の過程を経て、機能的に成熟したニューロンとなることが知られている。この成熟の過程は脳機能にとって非常に重要であり、実際に多くの先天的中枢機能障害においてニューロン成熟過程の異常が報告されている。一方、近年多くの報告により遺伝子座の核内配置と転写活性との関連が報告されている。ニューロンの細胞核は、構成的ヘテロクロマチンや核小体などの配置に関して特徴的な細胞核構造を有しており、遺伝子座の核内配置も特異的であることが示唆される。しかしながら、ニューロンにおける遺伝子座の核内配置とその成立過程に関する研究は非常に少ない。また近年、核膜下構造体である核ラミナが特定のクロマチン領域と相互作用することで、遺伝子座の核内配置や転写制御に関与していることが指摘されている。そこで我々は、ニューロンの成熟過程において転写が増加する遺伝子の核内配置の変化と転写制御に核ラミナが与える影響を検討した。

すでに培養皿上で培養日数に応じて形態学的に成熟することが確立されている、胎生17.5日目のマウス海馬由来のニューロンを用いて、1日、4日、10日、21日と異なる日数培養し各実験に用いた。

網羅的遺伝子発現解析により、海馬ニューロンの成熟に依存して発現が上昇する遺伝子の頻度が高い領域を14番染色体上に見出した (以下14qD2L)。この領域は成熟に伴い核膜近傍から中心へと移動していた。一方、成熟ニューロンではlamin B1のmRNA発現が劇的に減少し、蛋白質レベルでは、完全長のlamin B1蛋白質が消失していた。そこでレンチウイルスベクターにより完全長lamin B1を強制発現させて成熟させると、14qD2Lは核膜周辺に留まったままで、転写活性も低下した。またニューロンで核膜周辺に位置したまま発現する遺伝子*Bdnf*は、核内配置は変化せずに転写活性のみ低下することがわかった。以上のことから、ニューロンでの完全長lamin B1蛋白質発現の低下は、適切な遺伝子座の核内配置並びに核膜周辺での転写活性化に重要であることが示唆された。

我々が見出した14qD2Lは、ヒトでは統合失調症など多くの難治性中枢神経疾患との関与が指摘されている遺伝子が集簇している領域8p23.1に高い相同性を有していた。我々の結果では、同領域の細胞核内配置は、その発現と密接に関連していることを示している。実際にヒトの中枢神経疾患で、8p23.1領域の核内での位置変化が見られるかどうか非常に興味深く、新たな病態解明につながることを期待される。