

# 要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	富 岡 武 泰
<b>主 論 文 題 名</b> 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)				
<b>(内容の要旨)</b> コリン作動性ニューロンはアセチルコリンを産生し、中隔核及びブローカ対角帯核から海馬・大脳皮質へと投射することで記憶学習や認知等において重要な役割を果たすと考えられている。さらに、コリン作動性ニューロンの成熟及び機能維持は、アルツハイマー病などの神経変性疾患との密接な関りが示唆されている。しかし、その成熟及び機能維持の機構はほとんど明らかになっていない。 これまでの研究から、コリン作動性ニューロンに発現する様々な転写因子が同定され、コリン作動性ニューロンの発生における役割の一端が明らかとなってきた。中でも、LIM homeobox 8 (Lhx8) は選択的に内側基底核原基に発現し、そのノックアウトマウスではコリン作動性ニューロンの多くが失われる。また、他の転写因子と相互作用することで神経前駆細胞のコリン作動性ニューロンとGABA作動性ニューロンへの運命決定にも関与していることが示唆されている。このように、Lhx8はコリン作動性ニューロンの発生過程において中心的な役割を果たしていると考えられるものの、発生・分化後、特に成熟及び機能維持におけるLhx8の役割は明らかとなっていない。 本研究では、ラット中隔核由来初代培養神経細胞及びラット成体脳にアデノ随伴ウイルスを用いてLhx8遺伝子の発現量の調節を行い、分化後のコリン作動性ニューロンにおける役割の解析を行った。まず、Lhx8を初代培養神経細胞に過剰発現させたところ、コリン作動性ニューロンの機能の一つであるアセチルコリン産生能の上昇が確認された。このメカニズムを明らかにするために、TrkAに着目した。TrkAはNGFの受容体であり、NGFはコリン作動性ニューロンの分化から機能維持に必須とされ、アセチルコリン産生能を上昇させることが示されている。そして、本研究では、TrkAの発現量はLhx8の発現上昇により上昇し、Lhx8のノックダウンで低下することが確認された。同時に、コリン作動性ニューロンに対するNGFの反応性も変化することが確認された。次に、Lhx8とTrkAの相互作用を調べるためにレポーター解析及びクロマチン免疫沈降法による解析を行った結果、Lhx8はTrkAのプロモーター領域に結合し発現調節を行うことが確認された。さらに、同様なLhx8によるTrkAの発現調節は成体脳においても確認され、Lhx8の発現はNGF-TrkAシグナルによって調節されていることが示唆された。 これらの結果から、Lhx8はTrkAの発現を介してNGFによるコリン作動性ニューロン成熟及び機能維持に関与していることが示唆された。さらに、Lhx8の発現はNGF-TrkAシグナルにより調節されることから、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ニューロン成熟及び機能維持に重要な役割を果たすことが明らかとなった。				