



BMP signaling-related proteins are differentially expressed in the adult cerebellum

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-11-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kesavamoorthy, Gandhervin メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3043

博士(医学) Gandhervin Kesavamoorthy

論文題目

BMP signaling-related proteins are differentially expressed in the adult cerebellum

(BMP シグナル関連タンパク質は成体小脳において多様性を持って発現している)

論文の内容の要旨

[はじめに]

骨形成因子 bone morphogenetic protein (BMP) は、トランスフォーミング増殖因子 β スーパーファミリーに属するタンパク質群であり、当初は骨組織や軟骨の分化を誘導する分子として同定されたものであるが、その後の研究で、背腹軸の決定等、初期発生の様々な局面で重要な役割を果たしていることが明らかとなってきており注目を集めている。BMP は細胞膜に存在するタイプ I、タイプ II の 2 種類のセリン/スレオニンキナーゼ型受容体を介してその作用を発現するが、BMP がタイプ II 受容体に結合すると、タイプ I 受容体がリン酸化されて活性化し、さらに Smad 系を介して転写制御を引き起こすことによって標的細胞にシグナル伝達を行う。また、chordin や noggin 等の蛋白質は BMP 分子に結合することにより、拮抗的に BMP シグナリング系を阻害することが知られている。

BMP シグナル関連蛋白は、近年、成体の各臓器でも豊富に発現していることが知られてきており、中枢神経系における発現も報告されている。しかし、成体小脳における BMP シグナル関連タンパク質の詳細な発現分布についてはこれまで報告されていない。そこで本研究では、免疫組織化学的手法を用いて成体ラット脳において、BMP リガンドである BMP2、BMP4、BMP5、BMP 受容体である BMPR IA、BMPR IB、BMPR II、BMP アンタゴニストである noggin、chordin の発現分布を解析した。

[材料ならびに方法]

7 週齢の Wistar 系雄ラット (n=10) にエーテル麻酔を施し、4% パラホルムアルデヒドにて灌流固定を行い、小脳組織を摘出した。組織は凍結後、クライオスタットを用いて薄切し、抗 BMP2 抗体、抗 BMP4 抗体、抗 BMP5 抗体、抗 BMPR IA 抗体、抗 BMPR IB 抗体、抗 BMPR II 抗体、抗 chordin 抗体、抗 noggin 抗体を用いて、酵素抗体法にて免疫組織染色を行った。なお、本研究は浜松医科大学動物実験委員会に申請、承認を得ており、その倫理指針に従って実施した。

[結果]

1) 成体ラット小脳での BMP2、BMP4、BMP5 の発現

BMP4 と BMP5 はプルキンエ細胞の細胞体と樹状突起の両者に強く発現していたが、BMP2 はプルキンエ細胞の樹状突起には発現は見られず、主にプルキンエ細胞の細胞体に限局して発現していた。顆粒細胞層では、強い BMP2 の発現が、また、分子層では強い BMP4、BMP5 の発現が観察された。小脳核のニューロンは BMP2、

BMP4、BMP5 三者とも強く発現していた。

2) 成体ラット小脳での BMPR IA、BMPR IB、BMPR II の発現

BMPR IA はプルキンエ細胞に中程度に発現していた、興味深いことに、特殊化したアストロサイトであるバークマングリアの突起に比較的強い発現が見られた。BMPR IB はプルキンエ細胞の細胞体と樹状突起の両者に強く発現していた。BMPR II はプルキンエ細胞層と分子細胞層で強く発現していたが、顆粒細胞における発現は弱いものであった。小脳核のニューロンは、BMPR IA、BMPR IB、BMPR I 三者とも豊富に発現していた。

3) 成体ラット小脳での noggin、chordin の発現

noggin は分子層のニューロピルに瀰漫性に非常に強く発現していたが、顆粒細胞における発現は弱いものであった。chordin は、分子層、プルキンエ細胞層、顆粒細胞層において豊富に発現していた。小脳核のニューロンは、noggin、chordin 両者とも豊富に発現していた。

[考察]

本研究により、世界で初めて成体ラット小脳において BMP シグナル関連タンパク質が多様性を持って発現していることが明らかとした。

分子層では BMP シグナル関連タンパク質が非常に強く発現していた。分子層は長期増強効果等の神経可塑性現象が多く報告されており、BMP シグナル関連タンパク質はこれまでも、他の領域において神経可塑性に密接に関与することが知られていることから、小脳分子層においても BMP シグナル関連タンパク質は可塑性に深く関与することが示唆された。

また、プルキンエ細胞にも非常に多くの BMP シグナル関連タンパク質が豊富に発現していた。特に BMP4、BMP5、BMPR IB はプルキンエ細胞の樹状突起に非常に豊富に発現していた。この特徴的な発現分布から、これらの BMP シグナル関連タンパク質が複雑なプルキンエ細胞の形態形成に関与することが示唆された。

また、非常に興味深いことに、BMPR IA と BMPR IB が使い分けされている様子が観察された。例えば、分子層においては、BMPR IA はバークマングリアの突起に発現していたが、BMPR IB はプルキンエ細胞の樹状突起に発現していた。また、あるひとつのプルキンエ細胞の中でも、BMPR IB は細胞体と樹状突起両方に発現していたが、BMPR IA は細胞体に限局して発現していた。このことは、プルキンエ細胞において BMPR IA、BMPR IB は、多様性を持って発現場所の調節が行なわれていることを示している。このことは、プルキンエ細胞の機能や形態の維持に、細胞体と樹状突起で異なる BMP シグナルが必要とされていることが示唆された。

[結論]

成体ラット小脳における BMP シグナル関連タンパク質の発現を、酵素抗体法にて解析した。その結果、BMP シグナル関連タンパク質が成体ラット小脳において、多様性を持って発現していることを明らかとした。その特徴的な発現様式から BMP シグナ

ル関連タンパク質が成体小脳の機能や形態の維持に重要な役割を果たしていることが強く示唆された。