

氏名(本籍)	やま もと たつ や 山本 竜也(東京都)			
学位の種類	博士(神経科学)			
学位記番号	博甲第6560号			
学位授与年月日	平成25年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Gene expression of secreted phosphoprotein 1 (SPP1) in motor-related areas of the central nervous system: Relationship with finger dexterity. (中枢神経系運動関連領域における SPP1 遺伝子発現と手の巧緻性との関連)			
主査	筑波大学教授	医学博士	設楽 宗孝	
副査	筑波大学教授	理学博士	志賀 隆	
副査	筑波大学准教授	博士(心理学)	山田 一夫	
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	西丸 広史	

論文の内容の要旨

(目的)

手の巧緻性、すなわち、指先を使った細かな運動を行う能力には高度に発達した皮質脊髄路が重要な役割を持つと考えられてきた。そこで、手の巧緻性の基盤となる皮質脊髄路が持つ分子的特徴を明らかにすることを目的に、マカクサル大脳皮質運動関連領域で特徴的な発現をする遺伝子の同定、および、当該遺伝子の発現分布、発達における変位、種間での差、さらに損傷実験による発現の検討をおこなった。

(対象と方法)

まず、DNA マイクロアレイを用いた先行研究のデータを基に、マカクサル大脳皮質運動関連領域(第1次運動野、補足運動野、腹側・背側運動前野、頭頂葉 Brodmann area 5/7)及び前頭前野の中で、第1次運動野で特異的に多く発現する十数種の遺伝子にターゲットを絞った。これらの遺伝子に対して In situ hybridization 法を用いた細胞レベルでの検証を実施した。次に、同定した SPP1 (secreted phosphoprotein 1) mRNA のマカクサル大脳皮質下運動関連領域(脳神経核: 動眼・顔面神経核、脳幹: 赤核・上丘・前庭・網様体)及び脊髄(第4・8頸髄、第6胸髄、第7腰髄、第2仙髄)における発現分布を調べた。さらに、皮質脊髄路における SPP1 発現と手の巧緻性との関係を調べるために、SPP1 発現の種差・生後発達・皮質脊髄路損傷後の可塑的变化からの比較解析を行った。

(結果)

マカクサル大脳皮質運動関連領域で、皮質脊髄路に投射する第1次運動野V層の錐体細胞で顕著な発現を示す遺伝子、SPP1 mRNA を同定した。解剖学的トレーサーを用いた検証により、SPP1 は皮質脊髄路細胞で発現していることを確認した。SPP1 はマカクサルの脳神経核と脳幹において、SPP1 mRNA は検証に用いた全ての運動関連領域で特異的な発現を示した。一方、マカクサル脊髄において、SPP1 は運動神経核を含むⅨ層で特異的な発現を示した。脊髄Ⅸ層の運動核にも関わらずオヌフ核神経や γ 運動神経ではその発現が弱いまたは見られなかった。この結果から、脊髄における SPP1 発現は α 運動神経細胞に特異的であると考

られた。オヌフ核神経や γ 運動神経に比べ α 運動神経は伝導速度が速いこと、SPP1発現強度は細胞の大きさと正の相関が見られたことから、SPP1は速い伝導速度を持つ神経細胞の形成や維持に重要な遺伝子であると考えられた。

第1次運動野におけるSPP1発現は、手の巧緻性の低い種（ラット・マーモセット・リスザル）では見られなかったが、手の巧緻性の高い種（フサオマキザル・マカクサル・ヒト）では見られた。同じ新世界ザル（マーモセット・リスザル・フサオマキザル）の間でもSPP1発現の傾向に差が観察されたことから、皮質脊髄路の進化的発達に対するSPP1発現の関与が示唆された。マカクサル第1次運動野におけるSPP1発現は、出生直後には見られなかったが、生後発達期に対数的な増加を示した。この結果は、皮質脊髄路並びに手の巧緻性の発達にSPP1が関与することを示唆する。マカクサル皮質脊髄路損傷後、SPP1は損傷対側M1においては発現減少を示したのに対し、損傷対側腹側運動前野においては発現上昇を示した。特に、損傷対側腹側運動前野におけるSPP1発現上昇は各個体における手の巧緻的運動機能の回復レベルと相関していた。損傷対側腹側運動前野は、皮質脊髄路損傷後に運動機能回復の背景となる神経機能の代償的变化がおこると考えられている領域であるため、SPP1発現上昇が皮質脊髄路損傷後に生じる手の巧緻的運動機能の回復に関与していることが示唆された。

(考察)

本研究結果より、SPP1は手の巧緻性の基盤となる高度に発達した皮質脊髄路の特徴に影響を与える遺伝子であることが示唆される。また、SPP1は速い伝導速度を持つニューロンの形成や維持に重要な遺伝子であることが示唆される。

審査の結果の要旨

本研究は、手の巧緻性の基盤となる皮質脊髄路が持つ特徴的な分子としてSPP1を同定し、SPP1の発現分布、種差、生後発達、および皮質脊髄路損傷後の可塑的变化を調べたものであり、手の巧緻性の基盤の分子レベルでの解明に重要な知見を与えるものであり、価値ある研究と考えられる。

平成25年1月31日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（神経科学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。