

氏 名（本籍）	よし だ しょう いち 吉 田 秀 一
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 博 第 1 7 8 5 号
学位授与年月日	平 成 13 年 3 月 26 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）外科学系専攻
学位論文題目	ラットにおける PDK-1 の mRNA シグナルの局在

（主 査）

論文審査委員	教授 国 分 正 一	教授 近 藤 尚 武
	教授 田 村 眞 理	教授 吉 本 高 志

論文内容要旨

研究目的

本研究はPDK-1の発達過程ならびに成獣脳での遺伝子局在を明らかにし、また舌下神経切断モデルにおけるPKB遺伝子の発現の対比を行うことで、PDK-1分子の生体内の機能的意義を推察した。また、未知のアイソフォームの存在の可能性について探索した。

研究方法

PDK-1の非翻訳領域からプローブを設計し、脳組織内のmRNAをin situ 遺伝子組織化学法をもちいて、時間的空間的な発現様式を検討した。また、種を越えて保存されているアミノ酸配列の相同性を利用してcDNAクローニングを行った。

研究結果

PDK-1の遺伝子は胎生期は脳脊髄全体に広く発現し、生後成熟するにつれ大脳皮質、嗅球、海馬、小脳顆粒細胞などの限局した部位で維持されていた。舌下神経切断モデルではPKB α のみ遺伝子発現の増強がみられた。新規のアイソフォームは今回のクローニング方法で確認されなかった。

結論

PDK-1の遺伝子発現様式は、神経芽細胞の分裂から神経の発達過程においてPKBの活性調整因子として深く関与している事が示唆された。また、神経細胞のアポトーシスが惹起される外的ストレス環境下では、PDK-1とPKBは異なる遺伝子発現調整のメカニズムを有している事が示唆された。

研究の意義・独創的な点

生体内で脳は構成細胞の形態や機能において最も多様性の高い器官である。PI3K-PKB-PDKを介した情報伝達が重要な役割を演じている事が明らかとなった。

審査結果の要旨

細胞膜のリピドは単に細胞骨格の構造的役割を演じているだけでなく、外界からのシグナルを細胞内部に伝える情報伝達機構に深く関与している。その一つとして PtdIns (ホスファチジルイノシトール) →PI3K (ホスフォイノシチド3キナーゼ) →PtdIns (3, 4, 5) P3→PDK-1 (3-ホスフォイノシチド依存性プロテインキナーゼ-1) →PKB (プロテインキナーゼ B) の signal cascade が注目されている。この cascade のうち、PI3K 及び PKB はその発現局在について mRNA レベルでの解析が報告されているが、PDK-1 については皆無である。従って、本研究では、PDK-1 の発達過程ならびに成獣の脳での遺伝子局在を明らかにし、加えて、舌下神経切断モデルにおける PKB 遺伝子の発現の対比を行うことで、PDK-1 生体内での機能的意義を推察した。また、未知のアイソフォームの存在について探索した。

PDK-1 の非翻訳領域からプローブを設計し、脳組織内の mRNA を *in situ* 遺伝子組織化学法を用いて、時間的空間的な発現様式を検討した。また、種を越えて保存されているアミノ酸配列の相同性を利用して cDNA クローニングを行った。

その結果、次のことが明らかになった。① PDK-1 の遺伝子は胎生期に脳脊髄全体に広く発現した。② 生後成熟するにつれ大脳皮質、嗅球、海馬、小脳顆粒細胞などの限局した部位で維持されていた。③ PDK-1 の遺伝子発現様式は、PKB の subtype α と β のものと基本的に類似していた。④ 舌下神経切断モデルでは、PKB α のみ遺伝子発現の増強がみられた。⑤ 新規のアイソフォームは今回のクローニング方法で確認されなかった。

即ち、PDK-1 の遺伝子発現様式は、神経芽細胞の分裂から神経の発達過程において PKB の活性調整因子として深く関与していることが示唆された。また、神経細胞のアポトーシスが惹起される外的ストレス環境下では、PDK-1 と PKB は異なる遺伝子発現調整のメカニズムを有していることが示唆された。

以上、本研究は PI3K-PKB-PDK を介した情報伝達における PDK-1 の重要性を確認し、今後の機能解明の先鞭をつけた。よって、学位授与に十分値する。