

BRINP1 欠損マウスの海馬における BDNF 遺伝子の発現変化

○小林 三和子¹, 三宅 牧子¹, 本宮 真², 高雄 啓三³, 幸田 敏明⁴, 宮川 剛⁵,
松岡 一郎¹ (¹松山大薬, ²北大院医, ³生理研・行動代謝分子解析セ, ⁴北大院先端生命,
⁵藤田保健大・総医研・システム医科学総合)

我々が同定した神経特異的ファミリータンパク質 BRINP (BMP/RA-inducible neural-specific protein-1, 2, 3) は、マウスの神経系において神経発達期から成体に至るまで神経細胞特異的に発現し、中でも BRINP1 は成体マウス脳¹の海馬、大脳皮質、嗅球、小脳を含む広範な領域に強く発現している。これまでに、BRINP1-mRNA の海馬における発現はカイニン酸 (KA) 投与による神経活動の昂進に伴い歯状回で顕著に上昇し、BDNF の発現パターンと類似していることを明らかにした。さらに BRINP1 の生理的な機能を明らかにするために BRINP1 欠損マウスを作製した結果、ホモ欠損マウスにおいて、神経活動の昂進に依存した海馬 CA3 領域に顕著な神経細胞の変性が確認され、BRINP1 が神経保護作用を有することが示唆された。さらに行動解析により BRINP1 欠損マウスは、野生型マウスに比べて活動性が亢進しており、忍耐力や固執性の欠如および極めて低い社会性を示すことが明らかとなった。本研究では、BRINP1 による神経保護機構を解明するために BRINP1 欠損マウス海馬における BDNF の発現を解析した。その結果、BRINP1 欠損マウスにおける BDNF-mRNA の発現は、野生型マウスよりやや高く、KA 投与により野生型マウスと同様に上昇した。一方 BRINP1 欠損マウスにおける BDNF タンパクの発現量は野生型の約 3 倍で、この BDNF タンパクの発現異常が BRINP1 欠損マウスの示すヒト統合失調症や ADHD 等の精神疾患様行動異常の発症に関与していることが示唆された。