

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 Islam Md. Nabiul

〔題名〕 Characterization of the "sporadically lurking HAP1-immunoreactive (SLH) cells" in the hippocampus, with special reference to the expression of steroid receptors, GABA, and progenitor cell markers.

(海馬における "sporadically lurking HAP1-immunoreactive (SLH) cells" の組織化学的同一性～特にステロイド受容体, GABA及び未分化細胞マーカーの発現について～)

〔要旨〕

Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) is a neural huntingtin interactor that is widely expressed as a core molecule of the stigmoid body (a neurocytoplasmic inclusion) in the limbic and hypothalamic regions and has putative protective functions against some neurodegenerative diseases (HAP1 protection hypothesis). Although HAP1 has been reported to be intimately associated with several steroid receptors, HAP1-immunoreactive (HAP1-ir) cells remain to be identified in the hippocampus, which is one of the major steroidal targets. In this study, we determined the distribution of hippocampal HAP1-ir cells in light and fluorescence microscopy and characterized their morphological relationships with steroid receptors, markers of adult neurogenesis and the γ -aminobutyric acid (GABA)-ergic system in adult male Wistar rats. HAP1-ir cells, which were sporadically distributed particularly in the subgranular zone (SGZ) of the dentate gyrus and in the interface between the stratum lacunosum-moleculare and stratum radiatum of Ammon's horn, were identified as the "sporadically lurking HAP1-ir (SLH)" cells. The SLH cells showed no clear association with neural progenitor/proliferating or migrating cell markers of adult neurogenesis, such as Ki-67, proliferating cell nuclear antigen, doublecortin, and glial fibrillary acidic protein in the SGZ, while all the SLH cells expressed a neuronal specific nuclear protein (NeuN). More than 90% of the SLH cells expressed nuclear estrogen receptor (ER) α , but neither ER β nor the androgen, while glucocorticoid receptor was differently stained in the SLH cells depending on the antibodies. More than 60% of them exhibited GABA immunoreactivity in the SGZ, suggestive of basket cells, but they were distinct from the ones expressing cholecystokinin or parvalbumin. We conclude that SLH cells, which should be stable against apoptosis due to putative HAP1 protectivity, might be involved in estrogen-dependent maturation, remodeling and activation of hippocampal memory and learning functions via ER α and partly through GABAergic regulation.

(様式9号)

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1342 号	氏 名	Islam Md. Nabiul
論文審査担当者	主査教授	美津島 大	
	副査教授	竹田 美文	
	副査教授	藤 田 晃	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Characterization of the "sporadically lurking HAP1-immunoreactive (SLH) cells" in the hippocampus, with special reference to the expression of steroid receptors, GABA, and progenitor cell markers. (海馬における "sporadically lurking HAP1-immunoreactive (SLH) cells" の組織化学的同一性～特にステロイド受容体, GABA 及び未分化細胞マーカーの発現について～)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Characterization of the "sporadically lurking HAP1-immunoreactive (SLH) cells" in the hippocampus, with special reference to the expression of steroid receptors, GABA, and progenitor cell markers. (海馬における "sporadically lurking HAP1-immunoreactive (SLH) cells" の組織化学的同一性～特にステロイド受容体, GABA 及び未分化細胞マーカーの発現について～)			
掲載雑誌名 <i>Neuroscience</i> 第210巻 一第 号 P. 67 ~ 81 (2012年 5月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>本研究は、ハンチントン病関連蛋白質 (huntingtin-associated protein 1: HAP1) の雌雄成獣ラット海馬での発現分布を形態学的に明らかにし、特徴付けを行ったものである。</p> <p>免疫組織化学により、HAP1 強免疫陽性細胞は海馬歯状回顆粒細胞下帯とアンモン角放射状層と網状分子層の境界領域に散在的、かつ特異的に分布しており、免疫電顕により HAP1 の細胞内局在は細胞質と stigma body であることを明らかにしている。申請者は、これらを "sporadically lurking HAP1-immunoreactive (SLH) cells" と命名している。海馬における HAP1 とアンドロゲン受容体 (AR)、グルココルチコイド受容体 (GR)、エストロゲン受容体α (ERα) との共発現関係を解析した結果、SLH 細胞は AR を発現せず、GR 弱陽性を示すことを報告している。ただし、GR の免疫染色性は使用抗体によりやや異なること、GR は海馬のほとんどの神経細胞で発現していることから SLH 細胞との関係特異性については慎重な解釈が必要であるとしている。一方で、SLH 細胞群と ERα 免疫陽性細胞群は雌雄ラットにおいて互いに 90% 以上の相関関係を示しており、同一の神経細胞集団である可能性が高いことを指摘している。歯状回顆粒細胞下帯は神経新生が起こる領域であることから、HAP1 と神経新生各ステージのマーカー分子 (未分化期、増殖期、移行期、成熟期) との免疫二重染色を行っているが、SLH 細胞はいずれのマーカーも発現しておらず、むしろ NeuN を発現していたことから成熟神経細胞であることを明らかにしている。また、SLH 細胞の約 60% が GABA 陽性でありバスケット細胞であると考えられたが、パルプアルブミンとコレシストキニンの発現は観察されなかったため、GABA 陽性 SLH 細胞はこれらとは異なるバスケット細胞であることが示された。最後に、申請者は SLH 細胞の海馬ネットワークを介した高次機能制御における位置づけについても考察している。</p> <p>以上、本論文は、HAP1 と ERα を共発現する新規海馬細胞群 (SLH 細胞群) を同定し、約 60% が GABA 陽性であることから、SLH 細胞群がエストロゲンや GABA を介した海馬神経ネットワークの機能修飾に重要な役割を持つ可能性を示しており、学位論文として価値あるものと認められた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			