

学位論文要約データ

題目 シナプス後肥厚形成の分子機構の研究

氏名 湊原圭一郎

シナプス後肥厚(postsynaptic density, PSD)はシナプス伝達を行うためのさまざまなタンパク質が集積した、超分子複合体である。シナプス後肥厚の形成不全は神経発達疾患などを引き起こすことが知られているが、その形成に関わる分子機構は未解明の部分が多く、興味深い疑問が残されている。私は PSD の形成時に分子集積の核となって機能する足場タンパク質および接着分子に着目し、これらの分子に関わる細胞内での相互作用が PSD 形成に果たす役割を調べた。

第一に、NMDA 型グルタミン酸受容体(NMDAR)と結合する足場タンパク質である SAP102 および PSD-95 の機能ドメインにおける NMDAR への結合能の変化が分子集積に及ぼす影響を調べた。PSD-95 が有する 3 つの機能ドメインである PDZ ドメイン 1-3 のリガンド結合能を欠損させた変異体(PSD-95-1d2dNS)は野生型の PSD-95 に比べシナプス部位での集積効率が低下することが知られている。一方で、SAP102 のリガンド結合能欠損変異体(SAP102-1d2dNS)は野生型 SAP102 と比べシナプスへの集積効率が増加した。したがって、シナプス集積においてそれぞれの足場タンパク質の機能ドメインは異なる役割を果たすことが示唆された。さらに SAP102-1d2dNS と NMDAR のサブユニットを共発現させた神経細胞では、SAP102 が効率よくシナプスに局在するにも関わらず、NMDAR サブユニットのシナプス部位への低い集積度合いを示した。以上の結果から、SAP102 の NMDAR への相互作用は NMDAR の効率的なシナプスへの輸送には関わるが、SAP102 自体の集積には必要でないことが示唆された。

第二に、シナプス形成時に PSD-95 などの足場タンパク質がシナプス部位に集積するときに核となって機能する接着分子である LRRTM の細胞内ドメインの役割を調べた。LRRTM には 4 つのサブタイプ(LRRTM1-4)が存在し、それぞれのサブタイプの細胞内ドメインの一部 (C 末端から 55 残基) を欠損させると、LRRTM のシナプス部位への集積効率が野生型に比べて減少した。また、LRRTM1 と LRRTM2 においてはそれらの欠損変異体で細胞表面への発現量が野生型に比べ増大した。これらの欠損変異体は野生型とは異なる糖鎖修飾を受けていることから、LRRTM の細胞内領域は細胞内輸送機構に関与することが示唆された。さらに一連の欠損変異およびアミノ酸置換変異実験により、シナプスへの集積および発現量にかかわる細胞内領域の配列を特定した。最後に、シナプスへの集積効率が低い LRRTM2 の変異体を発現させた神経細胞では、野生型 LRRTM2 を発現させたものと比べて、足場タンパク質の低い集積度合いを示した。以上の結果から、LRRTM の細胞内領域による効率的なシナプスへの局在機構はシナプスの成熟化を促進することが示唆された。