

| | |
|----------|--|
| 氏名 | 植田禎史 |
| 学位(専攻分野) | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 医博第3212号 |
| 学位授与の日付 | 平成20年3月24日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 研究科・専攻 | 医学研究科脳統御医科学系専攻 |
| 学位論文題目 | Homer 1a suppresses neocortex long-term depression in a cortical layer-specific manner (Homer 1aは大脳皮質の層特異的にシナプス長期抑圧を抑制する) |
| 論文調査委員 | (主査) 教授 鍋島陽一 教授 金子武嗣 教授 岩田 想 |

論文内容の要旨

グルタミン酸受容体や細胞内器官である小胞体上のカルシウム放出チャネルはシナプス長期可塑性に深く関与する。これらは足場蛋白質によって連携され機能する。しかし、これまでシナプス可塑性における足場蛋白質の役割についてはほとんど研究されてこなかった。そこで、足場蛋白質の一つである Homer に注目した。Homer には、構成的に発現している Long Homer と神経活動依存的に発現する短い Homer 1a がある。Long Homer は代謝型グルタミン酸受容体と小胞体カルシウム放出チャネルである IP3 受容体のそれぞれに結合し、かつ自ら多量体化することでそれら受容体を連携する。一方、Homer 1a は受容体と結合はできるが、多量体化に必須の領域を欠いていることから、Long Homer に対する競合阻害因子として働くと考えられてきた。

本研究は、ラット大脳皮質視覚野のスライス標本を用いて、細胞内の Homer 1a 発現がシナプス長期抑圧 (LTD) をどのように調節するかを調べた。まずは精製した Homer 1a 蛋白質をパッチ電極内に詰め、ホールセル・パッチクランプ法によって大脳皮質錐体細胞から興奮性後シナプス電流を記録して LTD を誘導した。Homer 1a 存在下では、VI 層錐体細胞の LTD は緩やかに抑制された。VI 層錐体細胞の LTD は代謝型グルタミン酸受容体や IP3 受容体の阻害剤によって抑制されたが、シナプス可塑性に重要とされる NMDA 受容体の阻害剤には影響されなかった。一方、II/III 層または V 層の錐体細胞では、Homer 1a の影響は見られず、Homer 1a なしのコントロール群と同程度の LTD が生じた。これら II/III 層および V 層錐体細胞の LTD は NMDA 受容体の阻害剤によって抑制されたが、代謝型グルタミン酸受容体の阻害剤には影響されなかった。先の実験では細胞体にパッチクランプを行い、そこから Homer 1a 蛋白質を細胞内へと拡散させたが、この方法では実際にシナプス部位まで蛋白質が十分な濃度で拡散しているかは確認できない。そこで、次に、電気けいれん (ECS) を動物に処置して内在する Homer 1a の発現を誘導した後にスライス標本を作製し、実験を行った。ECS は全ての層の大脳皮質錐体細胞に Homer 1a 蛋白質の発現を誘導できる。ECS を施行した条件では、精製 Homer 1a 蛋白質を注入した場合と同じように、VI 層錐体細胞の LTD が抑制された。ECS によって誘導された Homer 1a を中和する目的で、パッチ電極内にあらかじめ抗 Homer 1a 抗体を充填して記録すると、LTD は徐々に回復した。一方、II/III 層または V 層の錐体細胞においては、Homer 1a 蛋白質を注入した場合と同じように、LTD は ECS に影響されなかった。

これらの結果から、Homer 1a は II/III 層や V 層ではなく VI 層の錐体細胞の LTD を抑制するというように、層特異的に大脳皮質錐体細胞のシナプス可塑性を調節することが明らかになった。また Homer 1a の層特異性には、層特異的な LTD の代謝型グルタミン酸受容体依存性が関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) や小胞体上の IP3 受容体はシナプス長期可塑性に深く関与する。これらは足場蛋白質 Homer が多量体を形成することによって連携され機能する。Homer 蛋白質群の中には活動依存的に発現が誘導される

Homerla があり、多量体化できないために Homer に対する競合阻害因子として考えられてきたが、シナプス長期可塑性における役割については不明であった。申請者は、シナプス長期可塑性での Homerla の働きを明らかにするために、ラット大脳皮質スライスを用いて錐体細胞にパッチクランプを行い、Homerla がシナプス長期抑圧 (LTD) をどのように調節するか調べた。細胞内へ精製蛋白質を注入する、またはラットへ電気けいれん刺激を行うことでそれぞれ Homerla 発現を誘導した。その結果、Homerla は mGluR 非依存的な II/III 層および V 層の LTD には影響しないが、mGluR 依存的な VI 層の LTD を抑制することを明らかにした。大脳皮質 VI 層は視床へのフィードバックを祖うため、Homerla は VI 層の LTD を選択的に抑制することで、大脳皮質全体のシナプス可塑性を調節していると考えられる。

以上の研究は、大脳皮質において Homerla が層特異的に LTD を抑制していることを示したものであり、記憶や学習に関係するシナプス長期可塑性の調節機序の解明に貢献するものである。

したがって本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 2 月 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。