

氏 名 馬 杉 美 和 子  
 学位(専攻分野) 博 士 (医 学)  
 学位記番号 医 博 第 2078 号  
 学位授与の日付 平 成 11 年 3 月 23 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 生 理 系 専 攻  
 学位論文題目 Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 7 Ablation Causes Deficit in Fear Response and Conditioned Taste Aversion  
 (代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ7欠損マウスにおける恐怖反応と味覚嫌悪学習の異常)  
 (主査)  
 論文調査委員 教 授 影 山 龍 一 郎 教 授 鍋 島 陽 一 教 授 中 西 重 忠

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [緒言]

中枢神経系における最も主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸は、神経伝達のみならずシナプスの可塑性、神経回路の形成、神経細胞死、神経変性疾患に重要な役割を果たしている。本研究では、この多数の受容体分子のうちG蛋白を介して細胞内2次メッセンジャー系を活性化する代謝型グルタミン酸受容体に注目した。代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ7 (mGluR7) は代謝型グルタミン酸受容体のサブグループ3に属し、cAMPの抑制系にカップルしている。また中枢神経系に広く発現が見られ、主にシナプス前の伝達物質放出部位近傍に存在している。しかしながら、mGluR7を介するシナプス伝達の調節機構及びその生理的機能については全く明らかになっていない。そこで本研究ではmGluR7を介するシナプス伝達の調節機構さらにはこのシナプス調節が果たす機能を解明することを目的としてmGluR7欠損マウスを用いて種々の行動学的解析及びmGluRの発現部位の解析を行った。

#### [方法・結果]

1. 標的遺伝子破壊法により、mGluR7欠損マウスを作製した。*in situ hybridization*によりmGluR7が脳に広く発現していること及びmGluR7欠損マウスではmGluR7 mRNAが欠損していることを確認した。免疫組織化学によりmGluR7a、mGluR7bともにmGluR7欠損マウスでは欠損していることを示した。光顕レベルの形態学的及び免疫組織化学的観察では扁桃体の構造の変化や他のmGluRのサブタイプの発現量に変化は認められなかった。mGluR7aの免疫電顕により扁桃体基底外側核においてmGluR7aは樹状突起及び樹伏突起棘と非対称性シナプスをつくる前シナプス終末に発現していることが示された。
2. 電気ショックによって誘導される恐怖反応(すくみ反応)を測定したところ、mGluR7欠損マウスでは電気ショック直後、24時間後ともにすくみ反応が低下していた。また24時間後のすくみ反応は野生形マウス、mGluR7欠損マウスともそれぞれの電気ショック直後に示したすくみ反応の最大値とほぼ同レベルであった。種々のテストによりmGluR7欠損マウスの痛みの感受性が正常であることを示した。
3. 野生形マウスに、新規な味であるサッカリン摂取後LiClを腹腔注射して内臓不快感を誘導すると、サッカリンを摂取しなくなる。mGluR7欠損マウスではこの味覚嫌悪学習が障害された。しかしながらmGluR7欠損マウスの味の嗜好性は正常であった。

[考察]

mGluR7欠損マウスは恐怖反応の異常を示すが、いったん獲得した恐怖反応は保持できる。このことは扁桃体の機能に異常を持つことを示唆する。またmGluR7欠損マウスでは味覚嫌悪学習も障害されていた。免疫電頭でmGluR7aは非対称性シナプスをつくる前シナプス終末に発現していることが明らかにされたが、これはmGluR7がグルタミン酸性シナプスのシナプス前に存在することを示す。すくみ反応及び味覚嫌悪学習は共に扁桃体依存性の行動であり、これら2つの異なる系における異常は、mGluR7が扁桃体のシナプス前で伝達物質放出の調節をすることにより扁桃体依存性の学習において重要な役割を果たしていることを強く示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

mGluR7はG蛋白に共役する代謝型グルタミン酸受容体の1つである。本論文はmGluR7の生理的機能を明らかにする目的でmGluR7欠損マウスを用いて種々の行動解析と発現分布の解析を行ったものである。mGluR7欠損マウスは電気ショックを与えた直後及びある一定時間後(24時間後)いずれの恐怖反応(すくみ反応)においても顕著な低下を示した。さらにmGluR7欠損マウスの扁桃体依存性の行動の異常の有無を解析するために味覚嫌悪学習を行った。野性型マウスは、サッカリン摂取後LiClを腹腔注射することによって内臓不快感が誘導されると、サッカリンを摂取しなくなる。これに対しmGluR7欠損マウスではこの味覚嫌悪学習が障害された。また免疫電頭によってmGluR7は扁桃体のグルタミン酸性神経細胞のシナプス前に存在していることが示された。以上の結果はmGluR7が扁桃体のシナプス前で伝達物質放出の調節をすることにより扁桃体依存性の学習に重要な役割を果たしていることを示すものである。

以上の研究は、情動や嫌悪学習といった高次脳機能の解明にもつながるものであり、神経科学の発展に寄与するところが多い。

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11年1月11日実施の論文内容とそれに関連した試問をうけ、合格と認められたものである。