

氏 名	おが もと なお ゆき 岡 本 直 之
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1679 号
学位授与の日付	平 成 11 年 1 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Molecular characterization of a new metabotropic glutamate receptor mGluR7 coupled to inhibitory cyclic AMP signal transduction (抑制性cAMP 信号伝達に共役する新しい代謝型グルタミン酸受容体 mGluR7 の分子解析)
	(主査)
論文調査委員	教 授 福 田 和 彦 教 授 金 子 武 嗣 教 授 本 田 孔 士

論 文 内 容 の 要 旨

グルタミン酸受容体は中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸に反応する受容体である。グルタミン酸受容体は、イオンチャネルを内在するイオントロピック受容体と細胞内情報伝達系に共役する代謝型受容体(メタボトロピック受容体, mGluR)のふたつに大別され、イオントロピック受容体はさらにNMDA受容体とAMPA/カイニン酸受容体に分類される。これまでに6種類の代謝型グルタミン酸受容体が同定されているが(mGluR 1-mGluR 6), PCR法を用いてラット前脳cDNAライブラリーより新たな代謝型グルタミン酸受容体を単離し, mGluR7と命名した。

本受容体は、915アミノ酸からなり、約590アミノ酸からなる大きな細胞外領域と7回の膜貫通領域を持つことが推定された。G蛋白共役受容体蛋白に属し、他のmGluR, 特にmGluR 4 (67%), mGluR 6 (64%)と高いアミノ酸配列の相同性を示す。

mGluR 7をChinese Hamster Ovary Cellにリン酸カルシウム法を用いて導入し, mGluR 7を持続的に発現する動物細胞株を樹立し, mGluR 7の細胞内情報伝達系について解析した。mGluR 7はフォルスコリンで誘導されたcAMPの上昇をグルタミン酸により低下させ、またこの低下は百日咳毒素前処置により阻害された。このことは, mGluR 7が抑制性の百日咳毒素感受性のG蛋白, おそらくはGiに共役して細胞内のcAMP抑制系に関与していることを示していると考えられる。mGluR 7はmGluR 4, mGluR 6と同じアゴニスト活性を持ち, L-2-amino-4-phosphonobutyrate (L-AP 4), L-serine-O-phosphate (L-SOP)により特異的に活性化される。

Northern blot hybridization, In situ hybridizationの結果, mGluR 7 mRNAは中枢神経系に広く分布しており, なかでも大脳皮質, 視床, 嗅球, 線条体, 後根神経節などに強い発現がみられた。

本研究によりL-AP 4反応性の代謝型グルタミン酸受容体には少なくとも, mGluR 4, mGluR 6, mGluR 7の3種類が存在することが明らかにされた。mGluR 6は網膜の双極細胞に限局して発現しており, 網膜における視細胞-双極細胞間のシナプス伝達に関わっており, 一方mGluR 4, mGluR 7は中枢神経系におけるグルタミン酸神経伝達を調節する重要な役割を担っていると考えられる。

論文審査の結果の要旨

グルタミン酸受容体は中枢神経系における主要な神経伝達物質であるグルタミン酸に反応する受容体であり、イオントロピック受容体と代謝型受容体に大別される。これまでに6種類の代謝型受容体が同定されているが、PCR法を用いてラット前脳より新たな代謝型受容体 mGluR 7 を単離した。

本受容体は、915アミノ酸からなり、約590アミノ酸からなる大きな細胞外領域と7回の膜貫通領域を持つことが推定された。薬理的解析により、mGluR 7はGiに共役して細胞内cAMP抑制系に関与するG蛋白共役受容体であると考えられる。mGluR 7はmGluR 4、mGluR 6と同じアゴニスト活性を持ち、L-2-amino-4-phosphonobutyrate (L-AP 4)により特異的に活性化され、また他のmGluR特にmGluR 4、mGluR 6と高いアミノ酸配列の相同性を示す。Northern blot hybridization, In situ hybridizationの結果、mGluR 7 mRNAは網膜を含む中枢神経系に広く分布していることが明らかになった。

以上の研究は中枢神経系におけるグルタミン酸受容体の構造と機能の解明に貢献し、神経生物学、眼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6日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。