

氏名	かわぐち しんや 川 口 真 也
学位の種類	博士 (理 学)
学位記番号	理 博 第 2815 号
学位授与の日付	平成 16 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	理学研究科生物科学専攻
学位論文題目	小脳抑制性シナプス可塑性の制御機構

論文調査委員 (主査) 教授 平野 丈夫 教授 藤吉 好則 教授 七田 芳則

論 文 内 容 の 要 旨

神経細胞はシナプスを介して化学的に情報伝達を行う。神経活動依存的にシナプスにおける伝達効率に変化する現象であるシナプス可塑性が中枢神経系のさまざまな部位において観察されており、それらは学習や記憶の細胞レベルでの基礎過程と考えられている。小脳の抑制性介在ニューロンとプルキンエ細胞間の GABA を伝達物質とする抑制性シナプスにおいては、プルキンエ細胞の強い脱分極により GABA_A 受容体を介するシナプス伝達が増強され、この増強は rebound potentiation (RP) と呼ばれている。ほとんどのシナプス可塑性はそのシナプスの活性に依存して誘導されるが、RP は入力非依存的に引き起こされる。本論文ではこの RP の発現制御機構について報告する。

プルキンエ細胞の脱分極時にシナプス前抑制性介在ニューロンが活性化すると、そのシナプス前終末より GABA が放出されて、シナプス後プルキンエ細胞の GABA_B 受容体が活性化し、RP 誘導が抑制されることが分かった。このシナプス活動による可塑性誘導の抑制は、これまでに報告されていない新たな可塑性制御機構であり、入力依存的に神経伝達を調節することを可能にしている。次に、RP 誘導とその抑制を調節する細胞内情報伝達経路を解析した結果、GABA_B 受容体は Gi/Go タンパク質を介するアデニルシクラーゼ抑制により細胞内 cAMP 濃度を低下させ、その結果 PKA 活性が低下することにより RP 誘導が抑制されることが明らかになった。また、この GABA_B 受容体による PKA 活性低下が、calcineurin/DARPP-32/PP-1 という脱リン酸化の分子経路を活性化することにより、CaMKII 活性を抑制して RP 誘導を抑えることも明らかになった。さらに、プルキンエ細胞で脱分極と GABA_B 受容体活性化が同時に起こると、細胞接着分子であるインテグリン $\alpha 3$ サブユニットが新規の遺伝子発現を介して増加することも分かった。このプルキンエ細胞における神経活動依存性のインテグリン増加により、Src 型チロシンキナーゼ活性を介して RP 誘導が 4 日間以上にわたり抑制されることも明らかにされた。

以上のように、脱分極と GABA_B 受容体活性化が起こると、それは直ちに可塑性誘導を抑制するとともに、遺伝子発現を介して細胞接着分子の活性を変化させることにより数日間以上にわたって可塑性を起こらなくして、シナプス伝達を安定化することが明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

神経細胞はシナプスと呼ばれる構造を介して、化学的に情報伝達を行っている。シナプスにおいては、しばしばその情報伝達効率が神経活動に依存して持続的に変化する現象が起こり、シナプス可塑性と呼ばれている。シナプス可塑性は学習や記憶の細胞レベルでの基礎過程と考えられており、その制御機構が研究されてきている。シナプス可塑性についての研究は、グルタミン酸を伝達物質としてシナプス後細胞の活性を上昇させる興奮性シナプスに関するものが多いが、本論文ではシナプス後細胞の活性を低下させる抑制性シナプスにおける可塑性の制御機構に関して報告がなされた。小脳の抑制性介在ニューロンとプルキンエ細胞間の GABA を伝達物質とする抑制性シナプスにおいては、プルキンエ細胞の強い脱分極により

GABA_A 受容体を介するシナプス伝達が増強され、この増強はrebound potentiation (RP) と呼ばれている。ほとんどのシナプス可塑性はそのシナプスの活性に依存して誘導されるが、RPは入力非依存的に引き起こされる点に特徴がある。

本論文ではまず、プルキンエ細胞の脱分極時にシナプス前抑制性介在ニューロンが活性化すると、そのシナプス前終末よりGABAが放出されて、シナプス後プルキンエ細胞のGABA_B受容体が活性化し、RP誘導が抑制されることを示した。このシナプス活動による可塑性誘導の抑制は、これまでに報告されていない新たな可塑性制御機構であり、入力依存的に神経伝達を調節することを可能にしている。次に、RP誘導とその抑制を調節する細胞内情報伝達経路が解析された。GABA_B受容体はGi/Goタンパク質を介するアデニルシクラーゼ抑制により細胞内cAMP濃度を低下させ、その結果PKA活性が低下することによりRP誘導が抑制されること、またこのGABA_B受容体によるPKA活性低下が、calcineurin/DARPP-32/PP-1という脱リン酸化の分子経路を活性化することにより、CaMKII活性を抑制してRP誘導を抑えることも示された。さらに、プルキンエ細胞で脱分極とGABA_B受容体活性化が同時に起こると、細胞接着分子であるインテグリン α 3サブユニットが新規の遺伝子発現を介して増加し、この神経活動依存性のインテグリン増加により、Src型チロシンキナーゼ活性を介してRP誘導が4日間以上にわたり抑制されることも報告された。

本論文では以上のように、小脳の抑制性シナプスにおける可塑性について新たな制御機構を発見し、その分子機構の解明がなされている。これらの知見は小脳の情報処理機構の解明に寄与する重要な成果であると評価できる。したがって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認められる。また、論文内容とそれに関連した試問を行い、合格と認められた。