

(論文内容の要旨)

電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルは、神経伝達物質放出や神経細胞突起伸長といった様々な神経細胞応答ダイナミクスを制御する  $\text{Ca}^{2+}$ 流入経路である。その破綻は、癲癇といった様々な神経疾患を引き起こす。そのため、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの機能および細胞内分布の詳細な理解は、生理応答分子機構の解明だけでなく、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルが原因として起こる遺伝子疾患の解明にもつながり、極めて重要である。しかし、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル制御機構には未解明な点が多く存在した。

本論文は序論、本論5章、結論から構成され、本論1～3章では、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルを取り巻く複数のタンパク質に着目し、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル分子複合体構成タンパク質を新たに発見することで、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの担う機能、細胞内分布の新規分子機構を明らかにしている。また本論4、5章では、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル遺伝子の自然発生的変異による機能的破綻に伴う疾患発症機構解明をまとめている。

序論では、細胞内における  $\text{Ca}^{2+}$ イオンの重要性、電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの説明と先行研究の現状、電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルと疾患との関連、及び本研究の意義などがまとめられている。

第1章では、前シナプスにおける  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルとアクティブゾーンタンパク質である RIM1 との相互作用を新たに同定している。また、RIM1 が  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルとシナプス小胞をつなぐアンカーとして働くだけでなく、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル不活性化の抑制による持続的な  $\text{Ca}^{2+}$ 流入を引き起こす調節タンパク質として働くことを明らかにし、複合体の生理的役割についても述べている。これにより、今まで不明であった高効率な神経伝達物質放出を支える分子機構を新たに提唱している。

第2章では、RIM1 の遺伝子変異により起こる桿体・錐体ジストロフィーにおける  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルと RIM1 の分子複合体機能に着目し、RIM1 変異が  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルのチャネル機能変化を引き起こすという、新たな桿体・錐体ジストロフィー発症機構を示唆している。

第3章では、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルと相互作用する新規タンパク質 Caprin に関して述べている。 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル-Caprin 分子複合体形成が  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの樹状突起先端への輸送と、樹状突起での糸状仮足の伸長を促進することを示している。

氏名	三木 崇史
----	-------

(論文内容の要旨)

第4章では、新規  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル変異マウスを解析し、チャネル機能変化と疾患発症の関係を明らかにしている。また、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル変異の同定により、電位の脱分極変化に伴うチャネルの活性化と不活性化の両方に重要なアミノ酸を新たに発見している。

第5章では、癲癇モデル  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル変異マウスにおいて、病態の発症に対する脳神経ネットワーク活動の役割に着目し、活動電位リズムの異常興奮を観察している。その原因として抑制性神経伝達異常を見出し、新たな癲癇発症機構を提案している。

結論では本論文で得られた成果について要約している。

## (論文審査の結果の要旨)

本論文は、電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネル分子複合体の生理的役割および電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルの関わる疾患発症機構に関する研究成果についてまとめたものである。得られた成果は次の通りである。

(1) 神経伝達物質放出などの脳神経機能を担う電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルの細胞内局在を制御する分子機構の解明を行った。電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルはRIM1と相互作用することでチャンネル不活性化を抑制し、持続的なCa<sup>2+</sup>流入を引き起こした。また、RIM1を介してシナプス小胞とCa<sup>2+</sup>チャンネルを近接させた。以上は、未解明であった高効率な神経伝達物質放出を調節する分子機構を示唆している。また、新規タンパク質CaprinとCa<sup>2+</sup>チャンネルとの相互作用が、Ca<sup>2+</sup>チャンネルを神経細胞の樹状突起へと局在させ、樹状突起形態形成にも重要な役割を担うことを明らかにした。これらの研究により、電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルは、相互作用分子の違いにより時系列的にその細胞内分布や生理機能を変化させ、特定の神経機能を制御することが示唆された。

(2) 電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネル及びその相互作用タンパク質の遺伝子疾患の発症機構の解明を行った。運動疾患、脳機能疾患、視覚疾患の原因となる電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルあるいはその相互作用タンパク質の遺伝子変異により、チャンネル機能の異常が引き起こされることを明らかにした。また、チャンネル機能異常の及ぼす脳高次神経ネットワーク活動への影響を検討し、抑制性神経伝達の異常を見出した。これらの研究により、電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルの分子レベルでの機能異常が、どのように脳高次機能へ影響を及ぼすかについて、新たな知見が得られた。

以上、本論文では、電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルの新規分子複合体の生理的機能、および電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネル遺伝子変異による疾患発症機構を明らかにした。得られた成果は、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成21年 2月19日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。