

氏 名	た 田 丸 佳 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1774 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 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	Distribution of metabotropic glutamate receptor mGluR3 in the mouse central nervous system: Differential location relative to pre- and postsynaptic sites (代謝型グルタミン酸受容体 mGluR3 のマウス脳内分布; 前, 後シナプス部位に対する異なる位置関係)
論文調査委員	(主 査) 教 授 金 子 武 嗣 教 授 中 西 重 忠 教 授 柴 崎 浩

論 文 内 容 の 要 旨

代謝型グルタミン酸受容体 (以下 mGluR) には 8 つのサブタイプがあり, アミノ酸配列の相同性, アゴニスト選択性, およびセカンドメッセンジャーの違いから 3 つのグループに分けられる。各サブタイプは神経系においてそれぞれ特異的な分布を示すが, シナプスとの位置関係においてグループごとに特徴がある。グループ I (mGluR1/5) は細胞体や樹状突起に存在し, 多くがシナプス後膜の postsynaptic density を取り囲むような局在を示すのに対し, グループ III (mGluR4/7/8) は軸索終末の active zone, つまり神経伝達物質放出部位に集積している。一方, グループ II のサブタイプのうち mGluR2 は, 軸索と樹状突起の両方に存在するが, シナプスとは離れた部位に散在し, 神経伝達物質放出部位との関連は少ない。同じグループ II の mGluR3 についてはグリア細胞に多く存在するが, 神経細胞における特異的存在部位は詳細にはわかっていなかった。そこで, mGluR3 に対する抗体を作製し, 光学および電子顕微鏡を用い, 免疫組織化学法によりマウス脳内における局在を調べた。この抗体は mGluR3 に強く反応するが, mGluR2 にも交差反応するため, mGluR2 ノックアウトマウス及び wild type マウスを用いて解析を行った。

mGluR3 免疫陽性像は, 大脳皮質, 線条体, 海馬歯状回分子層, 嗅結節, 外側中隔核, 外側および基底外側扁桃核, 外側嗅索核に強く, 脳内に広く分布していた。免疫電顕法 (イムノペロキシダーゼ法および金標識法) では, mGluR3 は軸索と樹状突起, およびグリア細胞の突起に多く存在した。

次にシナプスとの位置関係をより明確にするため, 皮質線条体線維終末, 視床の glutamic acid decarboxylase (GAD) 陽性軸索終末, 海馬歯状回分子層の樹状突起棘に存在する mGluR3 とシナプスとの位置関係について検討した。mGluR3 は, 線条体でのグルタミン酸作動性軸索終末および視床での γ -aminobutyric acid (GABA) 作動性軸索終末において, active zone に集積する傾向はなかった。しかし, 海馬歯状回分子層における顆粒細胞樹状突起棘の mGluR3 標識は, postsynaptic density にその 19% が, postsynaptic density の縁から 60 nm 以内に 20% が存在し, シナプスから離れるに従いその密度は減少した。従って mGluR3 については, 軸索に存在するものと樹状突起に存在するものでシナプス部位との位置関係が異なることが明らかとなった。

mGluR3 はシナプス前要素においては mGluR2 と同様の存在様式であったが, グルタミン酸作動性シナプス後要素においてはむしろグループ I mGluR とよく似た分布を示した。mGluR3 はグルタミン酸作動性シナプスで他の mGluR とは異なる独自の機能を担っている可能性が示唆される。(1265字)

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は, 代謝型グルタミン酸受容体 (以下 mGluR3) の神経細胞における特異的存在部位を, 光学および電子顕微鏡を用い免疫組織化学法により明らかにしようとしたものである。

mGluR3 免疫陽性像は, 大脳皮質, 線条体, 海馬歯状回分子層, 嗅結節, 外側中隔核, 外側および基底外側扁桃核, 外側嗅索核に強く, 脳内に広く分布していた。免疫電顕法では, mGluR3 は軸索と樹状突起, およびグリア細胞の突起に多く存

在した。また、線条体でのグルタミン酸作働性軸索終末および視床での γ -aminobutyric acid (GABA) 作働性軸索終末においては、mGluR3 標識は active zone に集積する傾向はなかった。しかし、海馬歯状回分子層における顆粒細胞樹状突起棘では、postsynaptic density にその19%が、postsynaptic density の縁から 60nm 以内に20%が存在し、シナプスから離れるに従いその密度は減少した。従って、mGluR3 は軸索に存在するものと樹状突起に存在するものでシナプス部位との位置関係が異なることが明らかとなった。

以上の研究は、mGluR3 の神経細胞における特異的存在部位を明らかにし、その独自の機能の解明に貢献した。

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14年1月8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。