

氏 名	すず 鈴 木 かず のり 典
学位(専攻分野)	博 士 (生命科学)
学 位 記 番 号	生 博 第 64 号
学位授与の日付	平 成 18 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	生 命 科 学 研 究 科 高 次 生 命 科 学 専 攻
学位論文題目	興奮性神経伝達制御の分子メカニズムの研究

論文調査委員	(主 査)	教 授 湊 長 博	教 授 垣 塚 彰	教 授 根 岸 学
--------	-------	-----------	-----------	-----------

論 文 内 容 の 要 旨

中枢神経系において、興奮性神経伝達に重要な役割を果たす N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体 NR2 サブユニットは、脳の発達過程に伴いその発現分布が著しく変化する。特に小脳皮質ネットワークでの興奮性神経伝達を担う顆粒細胞では、生後初期の発達に伴い NR2C の発現が増加することが知られている。本研究では、小脳顆粒細胞における NR2C の誘導因子、およびその分子メカニズムを明らかにするために、脳由来神経栄養因子 (BDNF) に着目した。BDNF は神経細胞に対しその発生、分化、生存維持といった活性を有し、小脳においては生後の発達期に発現が見られる。このことから、この因子が小脳顆粒細胞の分化の過程に深く関与していることが考えられる。そこで、小脳顆粒細胞初代培養を用いて BDNF による NMDA 受容体 NR2C サブユニットの発現制御について解析を行った。

低 KCl 濃度条件下 (5 mM) では、BDNF 刺激により TrkB 受容体-ERK1/2 シグナリングを介した NR2C mRNA の発現誘導が見られ、NR2C サブユニットを含んだ NMDA 受容体複合体の細胞表面での発現増加も観察された。一方、高 KCl 濃度条件下 (脱分極条件: 25 mM) においては、L-type voltage-sensitive Ca^{2+} channel からの細胞内への Ca^{2+} の流入により Ca^{2+} 依存性フォスファターゼである calcineurin の活性化が起こり、BDNF 刺激による NR2C の発現誘導を抑制していることが示された。また、 Ca^{2+} 流入により Ca^{2+} /calmodulin 依存性キナーゼ (CaMK) を介した BDNF の発現誘導が起こる事が知られており、この発現誘導に引き続く BDNF の自己分泌機構によって、calcineurin シグナリングを阻害するだけで TrkB 受容体-ERK シグナリングを介した NR2C の発現誘導が見られた。さらに TrkB 受容体欠損マウスの小脳顆粒細胞において NR2C 発現量の減少が観察されたことから、*in vivo* におけるこのメカニズムの重要性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は成熟小脳ネットワークの形成に重要な役割を果たす NR2C の発現が、小脳顆粒細胞の脱分極状態に依存して、BDNF と Ca^{2+} シグナリングにより協調的に制御を受けているという興奮性神経伝達制御における新規のメカニズムを明らかにした。これは神経系の成熟過程に伴って遺伝子発現プロファイルが劇的に変化する分子メカニズムの一端を解明したものであり、同様の制御システムは他の遺伝子や脳の他の部位においても広く使われている可能性が高い。また、神経活動と成長因子の複合的な制御を受けるメカニズムが明らかになったことから、今後このメカニズムをコントロールする薬物などの開発も考えられ、脳病態の改善にも寄与することが期待される。以上のように、本研究は脳神経系発達過程の基本メカニズムを知る上で、大きな進展をもたらすものである。

よって、本論文は博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。

さらに、平成18年1月23日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。