

氏名(本籍)	うの き たか みつ 鷓木隆光(山口県)			
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第6217号			
学位授与年月日	平成24年3月23日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	リン脂質キナーゼ PIP5K γ 661 によるシナプス可塑性制御機構の解明			
主査	筑波大学教授	博士(医学)	島野 仁	
副査	筑波大学教授	博士(医学)	榊 正幸	
副査	筑波大学教授	薬学博士	幸田 幸直	
副査	筑波大学助教	博士(神経科学)	小金澤 禎史	

論文の内容の要旨

(目的)

NMDAR 依存性 LTD は中枢神経系におけるシナプス可塑性の重要な一様式であり、その発現メカニズムの分子レベルでの解明は、脳に記憶・学習という高次機能を実現させる機序の最小構成基盤を明らかにすることを指す。NMDAR 依存性 LTD をもたらす直接の実行役は AMPAR のクラスリン依存性エンドサイトーシスであることが明かとされているものの、なぜそれが神経活動に依存して誘導されるのか、その詳細なメカニズムは不明である。本研究ではクラスリン依存性エンドサイトーシスを引き起こす上で必須の因子と想定されるホスホイノシチド PI (4,5) P₂ およびその産生酵素であるリン脂質キナーゼ PIP5K γ 661 に着目し、この興味深いメカニズムを解き明かすべく解析を行っている。

(対象と方法)

解明すべき機能は脳に普遍的であるものの特に海馬神経細胞はその解析対象として頻用されて来た。そこでマウス培養海馬神経細胞を用いた生化学的、分子細胞生物学的解析並びに海馬急速切片を用いた電気瀬入り学区解析を主として NMDAR 依存性 LTD における PIP5K γ 661 の生理機能を探索している。

(結果)

海馬神経細胞において NMDAR の活性化により PIP5K γ 661 が脱リン酸化され、ポストシナプス部位で PIP5K γ 661 と AP-2 の結合が引き起こされることを見いだした。また NMDA 刺激により誘導される AMPAR のエンドサイトーシスは PIP5K γ 661 と AP-2 の結合阻害および PIP5K γ 661 の酵素活性の欠失とノックダウンにより阻害された。加えて、海馬 CA1 領域錐体細胞において低頻度刺激により誘導される LTD は PIP5K γ 661 と AP-2 の結合阻害、PIP5K γ 661 の酵素活性欠失対体の過剰発現により抑制されることが見いだされた。

(考察)

これらの知見より NMDAR 依存性 LTD の発現において AMPAR のエンドサイトーシスを誘導する新奇のメカニズムが提唱される。すなわち、NMDAR を介した Ca²⁺ 流入が PIP5K γ 661 の脱リン酸化をもたらし、脱リン酸化型 PIP5K γ 661 はポストシナプスにおいて AP-2 と結合する。この結合により PIP5K γ 661 は活性化され、

局所的な PI (4,5) P₂ 産生をもたらす。産生された PI (4,5) P₂ は AP-2 およびエンドサイトーシス初期過程に必要な分子群を集積させ、クラスリン依存的な AMPAR のエンドサイトーシスを亢進させる、というものである。本研究により、記憶・学習という脳の高次機能を支える基盤メカニズムを分子レベルで理解する新たな知見を提供できたものと思われる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

中枢神経系におけるシナプス可塑性の重要な NMDAR 依存性 LTD の細胞内シグナルメカニズムを明確にし、記憶・学習の基礎メカニズムの理解を深めたノベルティ、質の高い論文となっている。NMDAR、Ca 流入、カルシニューリン、PP1、PIP5K γ 661、AP2、PIP2、AMPAR につながる一連のシグナルの流れを解析解明しているが、各ステップの証明実験も注意深く緻密に行われ一流雑誌の評価に耐えるものとなっていた。質疑応答においても、背景、実験の意義、残された課題をよく把握しており研究における自律的能力も示していた。あるいは発展的な仮説の提唱も披露しており今後の更なる展開が楽しみである。

平成 24 年 1 月 5 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。