

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 川上政勝

本研究はシナプス伝達の制御機構を明らかにすることを目的として、ラット副腎髄質細胞腫由来の株化細胞であるPC12細胞や、初代培養ラット小脳顆粒細胞、海馬神経細胞からの神経伝達物質放出機能制御へのエリスロポエチン受容体の関与を研究したものである。その結果エリスロポエチン受容体を活性化するとJAK2チロシンキナーゼが活性化され、開口放出によるCa²⁺依存性の神経伝達物質放出が抑制されることを発見した。さらにエリスロポエチン受容体を活性化すると化学虚血によるグルタミン酸放出が抑制され、海馬での神経細胞死が著しく軽減できることも明らかにした。

本論文の第1章では、PC12細胞を用いて神経伝達物質放出を抑制的に制御する因子を探索し、造血因子として知られるエリスロポエチン (EPO) がCa²⁺誘発性のドーパミン放出に抑制性の効果を引き起こすことを見いだした。さらにこのメカニズムの解析を行い、この抑制にはEPO受容体の活性化が関わっていること、このEPO受容体介在性の伝達物質放出抑制にはチロシンリン酸化酵素であるJAK2が関与していること、EPO受容体活性化により、神経突起の伸長や神経生存に深くかかわるとされているシナプス前蛋白質GAP-43の脱リン酸化が引き起こされることを明らかにした。

本論文の第2章では、中枢神経系の神経細胞へのEPO受容体の働きを調べた。その結果、EPO受容体の活性化により、培養したラット小脳顆粒細胞および海馬神経細胞からCa²⁺誘発性グルタミン酸放出が抑制されること、このEPO受容体介在性のグルタミン酸放出抑制にもチロシンリン酸化酵素であるJAK2が関与していることを明らかにした。また、培養した小脳顆粒細胞および海馬神経細胞を化学虚血処理すると、2つの異なるメカニズムでグルタミン酸が放出され、そのうちB型ボツリヌス毒素感受性の開口放出を介したグルタミン酸放出がEPO受容体の活性化によって抑制されることを明らかにした。さらにラット海馬スライス培養系を用いEPO受容体を介した化学虚血誘発性の神経細胞死抑制機構を解析し、EPO受容体を活性化すると化学虚血誘発性の神経細胞死は抑制できるが、グルタミン酸投与による神経細胞死は抑制できないことを明らかにした。

以上要約すると、本研究では、脳の高次機能の発現に重要なシナプス伝達の制御機構の一つに、JAK2チロシンキナーゼによる神経伝達物質放出の抑制作用が関わっている可能性を世界に先駆けて明らかにした。また、エリスロポエチンによる虚血性神経細胞死の抑制作用が、従来考えられていたシナプス後細胞への作用の他に、シナプス前細胞への作用

を介した機構も存在することも初めて明らかにした。これらの結果はシナプス可塑性の新たなメカニズムを提唱したばかりではなく、虚血性脳機能障害の克服への重要な示唆を与えたという点で神経科学に有意義な貢献をしたものと認められる。

よって審査員一同、論文提出者川上政勝は東京大学博士（学術）の学位を受けるに十分な資格があるものと認めた。なお、本論文の一部の内容は2000年に *Biochemical and Biophysical Research Communications* 誌に川上が筆頭著者となって公表済みである。