

審査の結果の要旨

氏名 城山優治

本研究は、グルタミン酸受容体の一種 NMDA 受容体 GluRε1 サブユニットの欠損マウスを用いて、海馬におけるシナプス長期増強 (LTP, Long Term Potentiation) 及び海馬依存性の文脈依存学習への同受容体の関与を調べたものである。下記の結果を得ている。

- 1、GluRε1 サブユニット欠損マウスでは通常の高頻度刺激(tetanus)による海馬 CA1 野の LTP のレベルが野生型マウスに比べて減少している。しかし、より強い tetanus 刺激を加えると LTP のレベルは上昇し、その飽和レベルにおいては野生型マウスと差が無いことが示された。
- 2、GluRε1 欠損マウスを C57BL/6 マウスとバッククロスを行い、遺伝子背景の約 99.99%が C57BL/6 由来となる GluRε1 欠損マウスのラインを確立した。このバッククロスにより得られた野生型マウスの学習成績は、C57BL/6 マウスとほぼ同レベルであることが確認された。
- 3、GluRε1 サブユニット欠損マウスでは文脈依存性恐怖条件付けの獲得において十分な実験箱の探索時間が必要なことから、学習の閾値が上昇していることが示された。
- 4、GluRε1 欠損マウスは、ショック直後の硬直(FIAS, freezing immediately after shock)が顕著に低下していた。それは刺激条件の増加によっても野生型と同じレベルまで回復することはなかった。
- 5、FIAS と翌日の Freezing とを区分する要素は、時間経過ではなく箱からの出し入れに伴う実験手続きであることが示唆された。

以上本論文は、海馬 CA1 野のシナプス長期増強と文脈依存学習への NMDA 受容体 GluRε1 サブユニットの関与を明らかにしたものであり、海馬依存性学習の分子機構を考える上での基礎的知見を提供している。また、誘導刺激条件を定量的に調節する実験手法は、ミュータントマウスの解析において過去に例が無く、今後の応用が期待される。よって、本論文は学位の授与に値すると認められる。