

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 黄 穎泉

本論文の内容はキネシン類似蛋白群分子 KIF17 過剰発見マウスの作成と、それを用いた行動学的・細胞生物学的解析である。周知のように、すべての細胞は、細胞体で蛋白を合成した後、それらを多種類の膜小器官や蛋白複合体として正しい目的地へ適正な速度で輸送する。この物質輸送は、細胞の機能、形態形成、そしてその生存のために必須である。本論文の課題である KIF17 は、キネシン類似蛋白群分子 (KIFs) に所属し、微小管をレールとして ATP を加水分解しながら神経細胞内において NMDA 型グルタミン酸受容体サブユニット 2B を輸送していることが示唆されていた。本研究は、トランスジェニックマウスを利用して、KIF17 が実際に生体の中で機能分子の運搬を通じて、学習・記憶のメカニズムに関与していることを示した。

CAMK II プロモーターの下流で GFP-KIF17 融合蛋白が発現されるトランスジェニックマウスを作成した。このトランスジェニックマウスは野生型マウスと一見変わりなく生育し、脳の解剖学的構造にも異常は認められなかった。主として出生後の前脳部でトランスジェニックの過剰発見が認められた。脳スライスを用いて、GFP-KIF17 が樹状突起中を移動する様子が観察された。

KIF17 トランスジェニックマウスの行動学的解析を行ったところ、このマウスの学習及び記憶能力が野生型マウスと比較して増強されていることが明らかになった。すなわち、水迷路を用いて Delay-matching to place test (DMP test) 及び Morris water maze test を行ったところ、前者からはワーキングメモリの増強が、後者からは空間記憶の増強が証明された。

Immunoblotting を用いて検討したところ、トランスジェニックマウス脳では、

KIF17, Mint1, NR2B、燐酸化 CREB の量が増加していた。

以上の結果をあわせて考えると、トランスジェニックマウスにおいて過剰発現された KIF17 が、NMDA 型グルタミン酸受容体のシナプスへの運搬を通じて CREB 燐酸化を介する記憶経路にポジティブに働きかけていることが示唆される。

本論文は、キネシン関連蛋白 KIF17 による機能分子の運搬という、学習及び記憶に関するこれまで知られていなかったメカニズムを明らかにするとともに、記憶能力の人為的な操作というきわめて重要な課題にも寄与するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。