

[別紙2]

## 審査の結果の要旨

氏名 定方哲史

本研究は、小脳顆粒細胞の移動・平行線維投射などの小脳の形成に重要なイベントに関与する遺伝子を探索するために、これら遺伝子（群）の発現のタイミングが小脳の解剖学的区分間で時間差があるという仮定のもと、蛍光ディフュージョン・ディスプレイ法にて、マウス小脳虫部・左右半球・片葉の各区分において発現に差異がある遺伝子の探索を行い、下記の結果を得ている。

1. マウス小脳域間において発現量に差がある新規遺伝子 CAPS  
(Ca<sup>2+</sup>-dependent activator protein for secretion) 2 をクローニングした。
2. CAPS2 は脳領域特異的な発現パターンを示し、特に小脳分子層に豊富に分布する。
3. CAPS2 は小脳顆粒細胞の軸索（平行線維）終末で小胞状構造物上に局在する。
4. CAPS2 は分泌顆粒マーカーである Chromogranin B と同じ画分に分画される。
5. CAPS2 は小脳初代培養細胞において BDNF、NT-3 と共局在する。
6. CAPS2 は BDNF、NT-3 を含む小胞に会合する。
7. CAPS2 は PC12 細胞や小脳顆粒細胞において、脱分極依存的な BDNF、NT-3 の分泌を増強する。
8. CAPS2 の小脳顆粒細胞における過剰発現はプルキンエ細胞の生存を増強する。

以上のことから、CAPS2 は神経栄養因子の分泌の調節に関与すると考えられる。BDNF、NT-3 などの神経栄養因子は小脳神経細胞の分化、生存に関与することが知られており、小脳の形成に重要な働きをする分子であるが、その分泌機構については殆ど未知に等しかった。本研究は神経栄養因子の分泌機構に重要な働きを示すタンパク質に関する最初の報告であり、学位の授与に値するものと考えられる。