

# 論文審査の結果の要旨

氏名 谷 口 幸 子

本論文は2章から成る。第1章では、NMDA受容体サブユニットNR2AのSrc型チロシンキナーゼ標的残基の同定とその機能解析を行っている。第2章では、マウス個体を用い、NR2Aチロシンリン酸化の脳高次機能における役割を解析している。

第1章では、SrcによるNR2Aのリン酸化標的残基について同定を試み、細胞内における3つの標的残基を同定している。また、その中で最も主要なSrc型キナーゼの標的残基であるTyr-1325が、マウス脳においてSrcおよびFyn依存的にリン酸化されていることを示している。さらに、同定した3つの標的チロシン残基がNMDA受容体チャネル活性のSrcによる増強に関与している可能性を電気生理学的に検討している。その結果、NR2A-Y1325F変異体ではSrcによるNR1/NR2Aチャネル電流の増強が誘導されないことから、SrcがNR2AのTyr-1325のリン酸化を介してNMDA受容体のチャネル活性を調節すると結論付けている。また、学習・記憶の基盤になる現象であると考えられているシナプス可塑性にTyr-1325のリン酸化が関連していることを示している。本章における解析結果から、Tyr-1325のリン酸化に着目することにより、これまでに解析が困難であったNR2Aのチロシンリン酸化によるNMDA受容体チャネルの構造変化の検討や、マウス個体における重要性の検討などが可能となった。NR2AのTyr-1325がNMDA受容体のチャネル活性の調節に重要であることを見出した本研究の知見は、今後のNMDA受容体機能調節の解明に大きく寄与するものである。

第2章では、Tyr-1325をリン酸化されない型のフェニルアラニンへ置換したNR2A-Y1325F(YF)ノックインマウスの作製・解析により、Tyr-1325のリン酸化の脳高次機能における役割を個体レベルで検証している。NR2A-YFマウスにおける行動について、一連の課題を用いたバッテリーテストにより検討した。その結果、NR2A-YFマウスは尾懸垂試験および強制水泳試験における無動時間が短縮しており、ストレスに対する回避意欲の向上(抗うつ様行動)を示すことを明らかにした。それを補強する結果として、意欲・行動に関与する脳領域、線条体におけるDARPP-32のリン酸化がNR2A-YFマウスで顕著に亢進しているこ

とを見出しており、このことは NR2A-YF マウスの抗うつ様行動がドーパミン機能亢進を介したものであることを示している。本研究の結果は、NMDA 受容体のチロシンリン酸化がドーパミン機能を制御することを示す新しい知見である。また、NR2A-YF マウスはモリス水迷路試験における空間学習能力が向上していることを示した。この結果は、第 1 章において示した Tyr-1325 のリン酸化とシナプス可塑性の関連性から考えると、矛盾した結果であった。この矛盾について、本研究では以下のような 2 つの可能性を検討している。一つは、モリス水迷路試験の成績がストレス感受性により影響を受けることから、NR2A-YF マウスのストレス感受性の低下が原因となる可能性、もう一つは、NMDA 受容体のシナプスにおける局在変化による NMDA 受容体機能亢進の可能性である。後者の可能性は、NR2A-YF マウスの海馬において NR2B のチロシンリン酸化の亢進や NMDA 受容体と後シナプスに局限する PSD-95 との結合が増強していることから支持される。また、NR2A-YF マウスの線条体における NR2B のチロシンリン酸化には変化が見られないことから、NR2A と NR2B のチロシンリン酸化の関係は脳領域により異なっていることも提示している。本研究結果は、海馬における NMDA 受容体機能が、その他の脳領域と比較して、より厳密に調節されていることを示唆するものである。

本研究は、これまでその重要性が細胞レベルで示唆されてきた Src 型キナーゼによる NMDA 受容体チャネルの調節に注目し、個体レベルで検討しようとした意欲的な研究である。分子生物学的解析のみならず、電気生理や行動解析を取り入れた注目に値する成果である。海馬における NR2A と NR2B のチロシンリン酸化との関係については本研究で明らかにされておらず、この点の解明は今後の課題である。しかしながら、NR2A のチロシンリン酸化がマウスの行動に重要であることを初めて明らかにした本研究の知見は、今後の意欲や記憶のメカニズムの解明に当たって多くの示唆を与える。したがって、本研究の学間的意義は高く評価できる。

よって、論文提出者は博士（理学）の学位を授与できると認める。