

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 安本史恵

胎生期に、脳はその機能・形態をダイナミックに発達させる臓器であるが、脳の発達を推し進める現象として、細胞内カルシウム濃度の波状変化、カルシウムオシレーションが知られている。一方、生体から取り出した神経細胞をシャーレの中で高密度培養すると、*in vitro* であるにも関わらず、生体において生じるカルシウムオシレーションと頻度・波形とも非常に類似したオシレーション(カルシウムスパイク)が自発的に生じることが知られている。つまり、生体の脳発達に不可欠な現象、オシレーションを、培養した細胞においても生じさせることができるわけであり、培養細胞のカルシウムスパイクは生体のオシレーションを反映するとされている。この発達期に特徴的に出現するカルシウムオシレーションについて申請者は、グルタミン酸を主軸として限られた濃度の範囲(カルシウム・グルタミン酸両者共)で効果的に利用するために発生すると考えており、その仮説の証明に迫るために以下の実験を行った。

**【カルシウムスパイクにおけるグルタミン酸の役割】**

神経細胞の自発的カルシウムスパイクの発生には、イオンチャネル型グルタミン酸受容体 (iGluR : AMPA 受容体、NMDA 受容体等の神経細胞の活動電位発生に直接的役割を果たす受容体) を介したグルタミン酸による情報伝達が必須であることを明らかにし、そこから展開し以下の結論を新たに得た。

初代培養大脳皮質神経細胞においては、**グルタミン酸という一つの物質**が iGluR と mGluR (代謝型グルタミン酸受容体(GPCR)) という二種類の受容体を使い分けることにより、

- I) iGluR への結合によって神経細胞カルシウムスパイクの「発生」を、
- II) mGluR への結合によって神経細胞カルシウムスパイクの「頻度抑制」を行っていることを明らかにした。

**【カルシウムスパイクにおけるドーパミンの役割】**

申請者は、ドーパミン系の起始核(ドーパミン作動性神経細胞が豊富に存在する)である中脳の初代培養細胞カルシウムスパイクにおいて、グルタミン酸以外の伝達物質であるドーパミンの役割を調べ、以下の知見を得た。

- I) ドーパミンはドーパミン受容体1に作用して、グルタミン酸の神経伝達をさせやすくすることによりカルシウム流入を促進する。
- II) ドーパミンはドーパミン受容体2に作用して、グルタミン酸伝達をさせにくくし、L型カルシウムチャンネルを通るカルシウム流入を抑制する。

### 【神経細胞カルシウムスパイクに対するアストロサイトの役割】

従来、神経細胞を支持する細胞とされてきたアストロサイトが、近年はより主体的な活動を担う存在として注目されてきている。そこで、神経細胞カルシウムオシレーションに対するアストロサイトの役割を検索した。

アストロサイトは神経細胞によりシナプスに放出されたグルタミン酸を回収することによって、

- I) 回路網形成が未熟な神経-アストロサイト共培養系では、神経細胞カルシウムスパイクの「**発生の抑制**」を、
- II) 成熟回路網を形成した共培養系では、神経細胞カルシウムスパイクの「**頻度抑制**」を行っていることを明らかにした。

まとめると、これらの現象の意義は以下のように解釈された。

- ① グルタミン酸には、神経伝達物質として回路網の主軸をなすという働きの他、修飾物質として、スパイク頻度の調節を行う働きも有する。
- ② 修飾物質であるドーパミンは、グルタミン酸の伝達のしやすさを修飾している。
- ③ 神経細胞以外の細胞であるアストロサイトのグルタミン酸回収作用が、神経細胞-神経細胞間のグルタミン酸の作用を修飾している。

申請者のこの博士論文は、発達期の脳の厳密な調節のために、「伝達物質としてだけではなく修飾物質としてもグルタミン酸を用いていること」「中脳ではグルタミン酸の他にドーパミンを修飾物質として用いること」「神経細胞以外の細胞であるアストロサイトの作用が関与していること」によって神経伝達の主軸を担うグルタミン酸を限られた範囲の濃度で効率よく活用する、という新しい概念を提起するものであり、博士号を与えるにふさわしいものとして、審査委員一同の合意を得た。