

## 審査の結果の要旨

氏名 デラワリ ミナ

本論文は、記憶や学習などに重要な役割を果たしている NMDA 受容体のリン酸化による修飾を介した高次脳機能の制御メカニズムを明らかにすることを目的としている。NMDA 受容体 NR2B サブユニットのチロシンリン酸化に着目し、NR2B サブユニットの主要なチロシンリン酸化残基である Tyr-1472 をフェニルアラニンに置換した YF ノックインマウスを用い、NR2B Tyr-1472 のリン酸化の高次脳機能における生理学的意義を解明することを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 高架式十字迷路を用いた行動解析の結果、YF マウスにおいて恐怖・不安反応が亢進していることを見出した。YF マウスの扁桃体においてストレス応答ホルモンであるコルチコトロピン放出因子 (CRF) の発現が上昇していること、CRF 受容体拮抗薬の投与により YF マウスの恐怖・不安反応の亢進が野生型マウスと同程度まで抑えられたことから、CRF の発現増加により YF マウスの恐怖・不安反応の亢進が引き起こされていることが示唆された。
2. 野生型マウス由来の脳切片を用いて NR2B Tyr-1472 のリン酸化レベルと CRF mRNA の発現量の関係を調べたところ、NMDA 刺激により扁桃体において Tyr-1472 の脱リン酸化及び CRF mRNA の発現増加が観察された。また、NMDA 刺激による CRF mRNA の発現増加は PKC の阻害剤により抑えられたことから、CRF の転写調節に PKC が関与していることが示唆された。
3. 高架式十字迷路試験に供したマウスの扁桃体における Tyr-1472 のリン酸化レベルと CRF mRNA の発現量を調べたところ、脳切片を用いた系と同様に、Tyr-1472 の脱リン酸化及び CRF の発現増加が観察された。一方、鬱状態を評価する強制水泳試験に供したマウスの扁桃体では、CRF の発現上昇が見られるものの、Tyr-1472 のリン酸化レベルは変化しなかった。また、強制水泳試験の結果、YF マウスと野生型マウスにおいて表現型に差は見られなかった。これらの結果から、Tyr-1472 のリン酸化状態が変化することにより、マウスの恐怖・不安反応が制御されている可能性が示唆された。
4. YF マウスの扁桃体機能異常を遺伝子レベルで網羅的に検討するためマイクロアレイを用いた解析を行った。その結果、YF マウスの扁桃体においてニューロテンシン受容体 2 (Ntsr2) の発現が低下していることを見出した。扁桃体を含む脳切片を用いてニューロテンシンに対する応答を c-fos の発現量を指標として検討した結果、YF マウスではニューロテンシンに対する応答が減弱していることを明らかにした。さらに、YF マウスでは Ntsr2 ノックアウトマウスと同様に、痛覚感受性試験である hot plate test において hot plate から飛び上がるまでの時間が有意に増加しており、扁桃体の機能異常

が示唆された。

本論文から、扁桃体における NR2B Tyr-1472 のリン酸化が情動行動を制御していることが示唆された。本論文は NMDA 受容体チロシンリン酸化の生理的意義を個体レベルで解析したものであり、これまで未知の部分が多かった NR2B サブユニットのチロシンリン酸化による高次脳機能の制御の分子基盤解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。