

審査の結果の要旨

氏名 福島章 顕

本研究は記憶に重要な海馬の CA3 領域において、NMDA 受容体は神経細胞の同期発火に寄与しているのかどうかを明らかにすることを試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1、 Cre/loxP システムを用いて、CA3 領域特異的な NMDA 受容体の欠損マウスの作成に成功した。
- 2、 カイニン酸誘発発作を利用して CA3 領域の興奮性を検討したところ、変異体ではてんかん発作の発症閾値が低下していることを明らかにした。同様の結果を活動依存的な遺伝子の発現により確認した。
- 3、 組織染色、免疫組織化学、EGFP の発現などにより神経細胞の形態を可視化することで、CA3 領域の解剖学的特徴に変化がないことを示した。
- 4、 変異体の海馬局所野右派を解析することで EEG スパイクの発生を発見した。さらに電流源密度解析により、EEG スパイクは CA3 領域で発生していることを示した。EEG スパイクとマルチユニット活動を同時に計測することで CA3 領域の神経細胞が過剰に同期発火していることを明らかにした。
- 5、 変異体の CA3 錐体細胞の入力抵抗、静止膜電位、膜容量に変化はないことを示した。また、AMPA 作動性電流と GABA 作動性電流を計測し、興奮性・抑制性シナプス電流のバランスに変化がないことを示した。変異体マウスの CA3 錐体細胞で NMDA 受容体依存的な後過分極電流による抑制が減少していることを示した。
- 6、 Cre 組換え酵素をコードしたアデノ随伴ウイルスを、8 週令の fGluR $\zeta$ 1 マウスの CA3 領域に投与することで、成獣での遺伝子欠損を確立した。ウイルスを投与したマウスで、EEG スパイクに似た脳波が発生していることを示した。電流源密度解析で、観察されたスパイクは、CA3 領域に発生源であることを明らかにした。
- 7、 野生型の成獣マウスの CA3 領域に NMDA 受容体阻害剤を投与すると、カイニン酸誘発発作になりやすいことを示した。

以上、本論文は海馬 CA3 領域において NMDA 受容体がネットワークの興奮性を抑制していることを明らかにした。本研究は海馬 CA3 領域における NMDA 受容体の新たな機能を提示し、今後の記憶・学習への NMDA 受容体の役割の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。