

審査の結果の要旨

氏名 瀨田 駿

本研究は発生初期における NMDA 受容体 (NMDAR) のサブユニットである GluN2B の遺伝子欠損による生後致死を回避し、これまで知られていなかった発生初期における GluN2B の役割を明らかにするために、GluN2B の発現をもう一つの NMDA 受容体サブユニットである GluN2A に置き換えた GluN2B-GluN2A 発現置換マウスを作製し、生化学、電気生理学的手法によって解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. GluN2B-GluN2A 発現置換マウス (KI マウス) は生後致死であった。KI マウスの腹部にはミルクを飲んだ形跡が見られなかった。
2. KI マウスでは GluN2B タンパク質の発現が消失しており、代わりに GluN2A タンパク質の発現量が増加していたが、GluN2A/2B の総量や GluN1 の量は減少していたことから NMDAR は減少していることが示唆された。
3. KI マウスの脳から PSD (post-synaptic density) を精製したところ GluN2A 含有型の NMDA は PSD に存在し、また、急性海馬スライスを用いたホールセルレコーディングにおいて NMDA EPSC (excitatory postsynaptic current) が見られたことから、これまで GluN2A はシナプス上の GluN2B の活性化によってシナプス移行が誘導されると考えられていたが、GluN2B が存在しなくても GluN2A はシナプスへ移行し、イオンチャンネルとして機能できることが示された。
4. KI マウスの PSD 画分において、AMPA 受容体 (AMPA) のサブユニットの一つ GluA1 が増加しており、ホールセルレコーディングの結果、刺激によるシナプス応答 (AMPA eEPSC) も自発的なシナプス応答 (AMPA sEPSC) もどちらも増加した。

以上、本論分は生直後のマウスの脳を用いた生化学的、電気生理学的分析から、*in vivo* における GluN2B 非依存性の GluN2A シナプス移行機構の存在、また、GluN2B の減少、GluN2A の増加が AMPAR のシナプス移行の促進することを明らかにした。これらの結果はこれまで *in vitro* で見られていた NMDAR による AMPAR のシナプス移行の抑制が実際にマウスの脳内で起こっていることを示しており、発生過程におけるシナプスの成熟過程における GluN2B の機能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。