

審査の結果の要旨

氏名 李 聖眞

本研究は小脳のシナプス形成過程において重要な役割を演じていると考えられる $\delta 2$ -type glutamate receptor (GluR $\delta 2$) のシナプス形成における役割を明らかにするため、GluR $\delta 2$ の結合相手を調べ、その複合体の化学的性質の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ポストシナプスに存在するGluR $\delta 2$ のN-terminal domain(NTD)に結合する蛋白質をクロスリンカーを用いて架橋した。取れた蛋白質を質量分析にかけ、蛋白質の同定をした結果、分泌蛋白であるCbln1とプレシナプスの膜蛋白質が得られた。得られた蛋白質を用いてCell-surface binding assayおよびPull-down assayを行い、GluR $\delta 2$ はCbln1を介してプレシナプスのNeurexinと結合する事が明らかとなった。
2. シナプス結合分子、Neurexin, Cbln1, GluR $\delta 2$ の複合体の化学的結合形式をゲルろ過とCalorimetryを利用して調べた。その結果、一分子のGluR $\delta 2$ は二分子のCbln1と結合してさらに四分子のNeurexinと結合することが示された。

以上、本論文ではシナプス形成におけるシナプス接着分子の新しい結合様式の発見した。その中で、Cbln1とGluR $\delta 2$ のノックアウトマウスのPhenotypeを説明する分子メカニズムを本研究で明らかにした。さらに、本研究でNeurexin-Cbln-GluR $\delta 2$ 複合体の化学的結合形式が解明され、三者複合体のシナプス形成における役割も提案できた。本研究はこれまで未知に等しかった、小脳でのシナプス形成と新しい形式のシナプス結合様式を明らかにするものであり、脳の神経ネットワークの形成機構の解明に重要な貢献をすると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。