

論文審査の結果の要旨

氏名 丹羽史尋

本研究は、細胞外からの Ca^{2+} 流入に誘導される GABA_A 受容体の側方拡散の変化と足場タンパク質 **gephyrin** の関係について検討するとともに、細胞内 Ca^{2+} 貯蔵庫である小胞体からの **Inositol triphosphate(1, 4, 5)** 受容体 (IP_3 受容体) を介した Ca^{2+} 放出による GABA_A 受容体の側方拡散の制御について検討したものである。

Gephyrin は抑制性シナプスでの GABA_A 受容体の側方拡散の制御やクラスターの形成に関わっていることが報告されている足場タンパク質であり、神経細胞の興奮に伴い、 GABA_A 受容体と同様にシナプスから減少する。本研究では、**gephyrin** のシナプスからの減少が GABA_A 受容体の側方拡散の増大を引き起こすという仮説を立て、**gephyrin** のクラスターの縮小が GABA_A 受容体の側方拡散の増大及びクラスターの縮小に先行するか解析した。分散培養した海馬の初代培養神経細胞を用いた定量的な免疫細胞染色により、仮説とは反して、 GABA_A 受容体のクラスターの縮小が **gephyrin** のクラスターの縮小に先行していること、**QDot1** 粒子追跡法により GABA_A 受容体の側方拡散の増大も **gephyrin** クラスターの縮小に先行していることが判明した。さらに、 GABA_A 受容体の側方拡散を阻害することで、神経細胞の興奮に伴う **gephyrin** のクラスターの縮小が消失することも明らかとなった。これらの結果は、海馬神経細胞の興奮に伴うポストシナプスの GABA_A 受容体側方拡散の増大と受容対数の減少には **gephyrin** は関わっておらず、この条件化ではむしろ、 GABA_A 受容体の側方拡散の状態がポストシナプスの **gephyrin** の量を定める要因となっていることを示している。

また、本研究では、 IP_3 受容体からの Ca^{2+} 放出が失われると GABA_A 受容体の側方拡散が増大することを見出した。この側方拡散の増大は、 Ca^{2+} 流入による側方拡散の増大と同じく **calcineurin** の活性化を必要としている。一方、**Protein Kinase C (PKC)** の活性化を阻害することで GABA_A 受容体の側方拡散が増大することと、 Ca^{2+} 放出阻害による側方拡散の増大が **PKC** の活性化で抑制されることも明らかとなった。これらの結果は、 IP_3 受容体からの Ca^{2+} 放出が GABA_A 受容体の細胞膜上の側方拡散を抑制しているという可能性、また、この抑制は **PKC** を介した GABA_A 受容体 $\gamma 2$ サブユニットのリン酸化によって制御されているのではないかという可能性を示唆している。

なお、本論文は、坂内博子・有菌美沙・深津和美・**Antoine Triller**・御子柴克彦との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験及び解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1213 字