



Title	電位依存性Ca ²⁺ チャネルのプレシナプスへの集積は足場タンパク質RIMB-1/RIM-binding proteinとUNC-10/RIMにより冗長的に制御される [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	櫛引, 勇人
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第13961号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/77826
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yuto_KUSHIBIKI_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏名 櫛引 勇人

審査担当者	主査	准教授	多留 偉功
	副査	特任教授	鈴木 利治
	副査	教授	中川 真一
	副査	講師	米田 宏

学位論文題名

電位依存性 Ca^{2+} チャネルのプレシナプスへの集積は足場タンパク質 RIMB-1/RIM-binding protein と UNC-10/RIM により冗長的に制御される

博士学位論文審査等の結果について（報告）

シナプスは神経細胞の接着構造であり、神経系の高度な情報処理機能の基盤となる。プレシナプスの電位依存性カルシウムチャネル（VGCC）は神経伝達物質の放出トリガー分子であり、正常なシナプス伝達にはその正確な局在が必須である。近年、VGCCをはじめとする様々な機能分子局在における、CAZ タンパク質と総称されるプレシナプス特有の足場タンパク質の一群の関与が提唱されてきたが、その分子機構の全容は未解明であった。その中で本論文は、無脊椎モデル動物である線虫 *C. elegans* を実験モデルとし、CAZ タンパク質 RIM-binding protein（RBP）の相同分子と予測された RIMB-1 について分子特性および生理機能の解明を試み、新たに VGCC の局在制御における役割と作用機序を明らかにした。

本論文ではまず、RIMB-1 の CAZ 分子としての分子特性を発現解析から示した上で、シナプス伝達と VGCC プレシナプス局在への関与を、機能欠損変異体と過剰発現体の表現型解析から見出した。さらに RIMB-1 の機能補償分子を想定し、プレシナプスの主要構成分子との遺伝学的相互作用を系統的に解析するとともに、順遺伝学的スクリーニングによって RIMB-1 機能欠損に対するエンハンサー変異を網羅的に探索した。これら二通りの丹念な遺伝学的解析から共通して、RIMB-1 と別種の足場タンパク質 UNC-10/RIM との相互補完的な作用が、プレシナプス内微小領域への VGCC の集積に必須かつ中心的な役割をはたすことが明らかにされた。この異分子間の顕著な機能的冗長性の実証は、シナプス構築の分子機構理解という広い見地からも、大きな概念的意義がある。加えて RIMB-1 自身のプレシナプス局在機構の検討によって、RIMB-1 のプレシナプスへの限定的な局在に VGCC が必要であることを見出し、チャネル分子と足場タンパク質の双方向的局在制御という新たな制御様式の存在を提唱している。

以上のとおり本論文は、神経科学の重要課題の一つである VGCC のプレシナプス局在制御の中核分子機構について、二種類の足場タンパク質 RIMB-1/RBP と UNC-10/RIM の冗長的な作用、という解を明示した重要な成果である。これらのヒト相同分子は自閉症など複数の神経疾患・精神疾患に関与しており、それら疾患の発症機構理解への貢献も大である。本論文の主たる研究成果は、北米神経科学会の旗艦誌に公表された (*J. Neurosci.* 2019: 39, 8617)。

よって、著者が、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。