HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	VGluT3を発現するCCK陽性バスケット細胞はマウスの脳の特定の皮質及び皮質様扁桃体領域において内因性カンナビノイドシグナル関連分子を豊富に備えた陥入型シナプスを形成する［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	大宮, 友貴
Description	配架番号：2138
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11656号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59083
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Omiya_review.pdf, 審査の要旨



Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　大宮　友貴

主査　教授　吉岡　充弘
審査担当者　副査　教授　渡邉　雅彦
副査　教授　神谷　温之
副査　教授　久住　一郎

学 位 論 文 題 名

VGluT3 を発現する CCK 陽性バスケット細胞はマウスの脳の特定の皮質及び皮質様扁桃体領域において内因性カンナビノイドシグナル関連分子を豊富に備えた陥入型シナプスを形成する
（VGluT3-expressing CCK-positive basket cells construct invaginating synapses enriched with endocannabinoid signaling molecules in particular cortical and cortex-like amygdaloid regions of mouse brains）

内因性カンナビノイド 2-アラキドノイルグリセロール（2-AG）は、脱分極誘発性の Ca^{2+} イオン濃度の上昇、$G\alpha_{q/11}$ 蛋白共役型受容体の活性化、またはその両者によって、ポストシナプスニューロンから産生・放出され、プレシナプスに発現する 1 型カンナビノイド受容体（CB_1）に逆行性に働いて伝達物質放出を抑制する。扁桃体基底核では、CB_1 を発現するコレシストキニン（CCK）陽性バスケット細胞の神経終末の一部が錐体細胞の細胞体に対して陥入構造もつ陥入型シナプスを形成していることが知られているが、他の大脳皮質領域に存在するかは不明である。一方、大脳皮質領域では、CCK 陽性バスケット細胞には 3 型小胞性グルタミン酸トランスポーター（VGluT3）を共発現するものと、血管作動性腸管ポリペプチド（VIP）を共発現する二群に分けられることが知られているが、陥入型シナプスを形成する扁桃体基底核のバスケット細胞がそのどちらかであるかについても不明である。本研究ではこれらの疑問点を解明することを目的として行った。

発表者は、まず、VGluT3 mRNA を発現するニューロンが CB_1、GAD67 及び CCK を強く発現するが、VIP を発現しないことを示した。次に、扁桃体基底核では、VGluT3 は CB_1 陽性抑制性介在ニューロン終末の一部に発現し、2-AG の合成酵素ジアシルグリセロールリパーゼ α（DGLα）と共に細胞体周囲に集積する傾向があるのに対して、扁桃体外側核や中心核にはこのような分子発現をとる終末が認められないことを示した。さらに、VGluT3 を発現する CB_1 陽性終末のほとんどが陥入型シナプスを形成する一方で、VGluT3 を発現しない終末は陥入型シナプスを形成しないことを示した。これにより、扁桃体基底核では VGluT3 を発現する CB_1・CCK 陽性

抑制性終末が DGLαと対向して陥入型シナプスを形成することが明らかとなった。この陥入型シナプスのポストシナプス膜はイオンチャネル型 GABA 受容体を選択的に発現し、シナプス外膜には $G\alpha_{q/11}$ 蛋白共役型受容体である 5 型代謝型グルタミン酸受容体が広く発現していることを示した。これらの観察結果から、陥入型シナプスでは GABA が速い抑制性シナプス伝達の本体であり、VGluT3 媒介性に放出されるグルタミン酸は 5 型代謝型グルタミン酸受容体の活性化を介して 2-AG 産生を促進している可能性が示唆された。次に、扁桃体以外の他の皮質領域を検索したところ、扁桃体基底核の陥入型シナプスと同様な分子の発現集積が、嗅内領皮質、一次運動野、二次運動野、一次体性感覚野においても認められ、扁桃体外側核・中心核、海馬、内則前頭前野には認められなかった。さらに、嗅内領皮質では、VGluT3 陽性終末が陥入型シナプスを形成していることも確認された。

この発表に対して審査員から種々の質問がなされた。GABA、CCK、グルタミン酸の 3 種の神経伝達物質が 1 つのシナプス小胞に混合充填されているのかという問いに対して、発表者は CCK は有芯小胞に充填され、GABA やグルタミン酸は明小胞に充填されることが知られているが、後者の 2 つが同一小胞に充填されているかについては未だ不明であると答えた。また、CCK とグルタミン酸が共にそれぞれの $G\alpha_{q/11}$ 蛋白共役型受容体を活性化することについて、どちらがより強く機能的に受容体を活性化するかという問いに対しては、今後、薬理学的および電気生理学的手法を用いて検討すべき重要な課題であると回答した。さらに、GABA 受容体及び AMPA 受容体の発現については一部のサブユニットのみを対象とした観察結果であり、それ以外のサブタイプの発現の可能性に対する指摘に対しては、他の受容体サブユニットや選択的な足場タンパクの発現も含め今後検討すべきであると述べた。

この研究成果は Journal of Neuroscience 誌等でも高く評価され、審査員はカンナビノイドシグナル伝達機構に関する基盤的な解剖学的研究であると評価し、本学位審査は終了した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。