



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	NMDA型グルタミン酸受容体の局在制御におけるX11とX11Lの役割 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	本館, 利佳
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13180号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/69965
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Rika_Motodate_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士(薬科学) 氏 名 本館 利佳

学 位 論 文 題 名

NMDA 型グルタミン酸受容体の局在制御における X11 と X11L の役割

【序論】

神経細胞はシナプスと呼ばれる神経接合部においてプレシナプスから放出された神経伝達物質をポストシナプスの受容体が受容することでシグナルを伝達する。グルタミン酸受容体は興奮性神経細胞において記憶や学習を制御する重要な受容体であり、NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDA 受容体) と AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) がよく知られている。神経細胞に主に発現する足場タンパク質ファミリーである X11 および X11L は、*in vitro* においてグルタミン酸受容体の局在を制御することが示唆されてきた。しかしながら、*in vivo* で実際に X11 および X11L がグルタミン酸受容体の局在制御を担っているのか、またグルタミン酸受容体局在制御において X11 および X11L が互いに機能補償しあうのかは不明であった。本研究では、X11 および X11L の遺伝子欠損マウスをもちいてグルタミン酸受容体の局在を詳細に解析することで、生体内でのグルタミン酸受容体局在制御における X11 および X11L の役割を解明することを目的としている。

【結果】

これまでの報告から X11 および X11L がグルタミン酸受容体の細胞膜表面への輸送を制御している可能性が考えられた。そこではじめに野生型 (WT)、X11 欠損 (X11-KO)、X11L 欠損 (X11L-KO)、X11/X11L 二重欠損 (Double-KO) マウス的大脑皮質および海馬をサンプルとし、グルタミン酸受容体の全体量ついで細胞膜表面局在量を解析した。その結果、グルタミン酸受容体サブユニットの全体量は各遺伝子型マウス間で変化がみられなかったのに対し、細胞膜表面に局在するグルタミン酸受容体サブユニット量は Double-KO において有意な変化を示した。

次に細胞内輸送過程に変化がないか Iodixanol 密度勾配遠心法をもちいて細胞内オルガネラを分離し、各受容体サブユニットの分布に変化がないか解析した。各遺伝子型マウス間で受容体サブユニットの分布に変化は認められず、細胞内輸送過程が正常であることが示唆された。

グルタミン酸受容体は機能部位であるシナプス近傍において、細胞表面に露出することからグルタミン酸受容体のシナプス近傍における局在を詳細に解析した。その結果 Double-KO においてシナプス外領域におけるグルタミン酸受容体の局在量が有意に変化すること、その変化に応じて下流シグナルの応答が変化することを明らかにした。さらに生体内において X11 および X11L がグルタミン酸受容体と相互作用していることを見出した。これらの結果は、X11 および X11L がグルタミン酸受容体の局在を制御することでその活性を制御している可能性を示している。

生体内で X11 および X11L がグルタミン酸受容体と相互作用していたことから、培養細胞を用いて両者の相互作用について詳細な解析を行った。その結果、X11 および X11L とグルタミン酸受容体の結合が翻訳後修飾によって制御されていることを明らかにした。

【考察】

シナプス外領域に局在するグルタミン酸受容体は神経変性疾患との関連が示唆されていることから近年注目されている一方、その制御機構に関しては未解明な部分が多く残されている。生体内においてシナプス外グルタミン酸受容体の局在を制御する分子はこれまで報告がなく、本研究はシナプス外グルタミン酸受容体の局在制御機構を解明する上で重要な知見であると考えられる。今後、制御機構の詳細な解析ならびに結合制御をになうリン酸化部位およびカスケードを解明することで、アルツハイマー病やハンチントン病などシナプス外グルタミン酸受容体の関連が

示唆されている神経変性疾患の発症機構解明や創薬ターゲットの提唱に貢献できると考えられる。