



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_review.pdf, 審査の要旨



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 本 館 利 佳

審査担当者	主 査	教 授	鈴 木 利 治
	副 査	教 授	木 原 章 雄
	副 査	准教授	多 留 偉 功
	副 査	准教授	佐 々 貴 之

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

X11 および X11-like(X11L)は、神経細胞に優先的および独占的に発現しているアダプタータンパク質であり、神経において膜タンパク質の細胞内輸送、代謝、膜微小局在を制御する事が報告されている。X11L は本館利佳が所属する研究室で単離され、アルツハイマー病の原因遺伝子産物アミロイド前駆体タンパク質 APP の細胞内輸送と代謝に関しては、疾患との関連性から解析を進めてきた (*J. Biol. Chem.* [1999] 274, 2243; *J. Biol. Chem.* [2003] 278, 49448; *J. Biol. Chem.* [2008] 283, 35763 等)。しかしながら、他の膜タンパク質の輸送・局在制御に関わる詳細な機能は明らかになっておらず、特に *in vivo* における X11 および X11L (X11s)の機能はほとんど解析されていなかった。本館利佳は、*in vivo* における X11s の機能解析を行うために、まず、マウス脳におけるタンパクの発現・局在を詳細に解析した (Motodate *et al.*, [2016] *Brain Res.* 1646, 227)。次に X11-KO および X11L-KO, X11/X11L-double KO (DKO)マウスを作成し、グルタミン酸受容体である NMDA 型受容体サブユニットおよび AMPA 型受容体サブユニットの局在を生化学的に詳細に解析した。その結果、X11s 遺伝子欠損マウスでは、神経細胞膜上の受容体量が有意に減少していることを発見した。膜タンパク質輸送の主要経路である小胞体、ゴルジ体から膜表面に至る経路は、各遺伝子欠損マウスで正常であった。さらなる微細解析を進めた結果、受容体の機能部位であるデンドライトスパインのシナプス後肥厚(PSD)部に量的変化は見られないが、スパイン基部に存在するシナプス外受容体の数が有意に減少していることを見いだした。シナプス外受容体からのシグナル譲受は、シナプス部からのシグナルを制御する機能を果たす事が報告されており、アルツハイマー病等の神経変性疾患では、シナプス外受容体の機能変化が神経細胞死を引き起こすとされている。X11s は、シナプス形成部位まで輸送された受容体の膜局在を制御していることを *in vivo* で初めて示した。その分子機構を解析した結果、X11s と受容体サブユニットの直接結合が関与する事を見だし、結合制御にリン酸化が関わっている事を実証した。

これは要するに、これまで未解明であったグルタミン酸受容体の機能部位での微小局在の制御に X11s が機能する分子機構を解明した先駆けの研究である。キナーゼの同定など未解明な点は残るが、グルタミン酸受容体局在制御の研究の進展に大きく貢献するだけでなく、アルツハイマー病のような神経変性疾患の発症機構の理解に貢献する重要な研究である。

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