

論文内容の要旨

申請者氏名 中 村 雪 子

免疫電子顕微鏡法を用いてマウス海馬のL1陽性構造を詳細に検討した結果、ほとんどすべてのオーファンブートンとシナプス中約5%を占める小型の未熟型前シナプスはL1接着分子免疫反応陽性であることを見いだした。一方、免疫反応陰性の前シナプスは大型で、かつマッシュルーム型をしており、その形態から成熟型と考えられた。ニューロプシンを欠いたノックアウトマウスでは海馬CA1領域においてL1陽性のオーファンブートンと未熟型は有意に数が多く、またそれぞれの免疫反応も強いため、L1接着分子が蓄積していると考えられた。また、成熟型前シナプス数は野生型マウスに比べ有意に少なかった。L1はニューロプシンによって切断されることがすでに報告されており、従ってニューロプシンノックアウトマウスではニューロプシンのL1切断能を欠くためL1が海馬CA1領域において蓄積していると考えられた。

さらにこれを明確にするため、活性型リコンビナントニューロプシンをノックアウトマウス海馬に注入することによってレスキューされるかどうかを調べた。その結果ノックアウトへの注入群においてほぼ野生型と同程度にまでL1陽性構造の数が減少した。以上の結果はニューロプシンは学習および記憶回路である Shaffer-collateral 神経路のシナプス形成・成熟に関係していることを強く示唆している。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 中村雪子

神経伝達はシナプス構造を介して行なわれ、これは前後シナプスが何らかの蛋白分子によって固く結合されている構造をしている。神経伝達は学習などの際に容易に変化し、これを神経可塑性と呼んでいる。神経可塑性に接着分子が関係していることはこれまで明らかとなっていたが、不思議なことにシナプスの接着面へのそれらの局在を示す報告はきわめて少ない。わずかにシナプスのあるタイプがカドヘリンを含有しているという報告のみであり、これもアクティブサイトではなく、アクティブサイト周辺に局在していることが明らかとなっている。

従来L1接着分子は神経細胞の成長端に存在し、突起伸展や軸索伸長に関係する分子であることが明らかとなっていたが、中村は論文内容の要旨にあるようにL1接着分子が未熟型シナプスおよびブートンに局在し、シナプス機能にも関係することは初めてあきらかとした。この未熟型シナプスおよびL1接着分子を含有する終末ブートの機能を探る過程で、中村はニューロプシンノックアウトマウスの海馬においてこれらの数が異常におおき、且つハイパートロフィーを起こしていることを見つけた。ニューロプシンは、神経活動に伴って活性化する分泌型セリンプロテアーゼで、記憶学習に関係することが明らかとなっており、またリコンビナントタンパク質をマウス脳内に注入する実験によりシナプス間の伝達効率の上昇を導くことも見いだされている。従って、ニューロプシンはL1シナプス間の構造変化を引き起こし、未熟型から成熟型へ変化させる可能性を示している。このことは脳の成長にともなうシナプス形成ではなく、成熟動物において常に行なわれている生理機能、たとえば学習記憶においてもシナプス形成が重要であることを示唆している。そこで中村は次にノックアウト動物に活性型リコンビナントニューロプシンを注入して未熟型シナプスとオーファンブートンが減少し、ニューロプシンが成熟動物でのシナプス形成および成熟化にきわめて重要であることを明らかとした。

以上のように、本論文はシナプス形成および成熟化への神経プロテアーゼの関与を世界ではじめて示したのもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。