

論文内容の要旨

申請者氏名 堀井 陽一郎

ニューロプシン (kallikrein-related peptidase 8) はカリクレインファミリーに属するセリンプロテアーゼで、その mRNA は海馬、扁桃体、嗅球及び前頭前野に強く発現している。ニューロプシンの欠損は、Y字型迷路とモリス水迷路において海馬依存性の記憶が低下し、シェーファー側枝経路における初期長期増強を減弱させることが明らかとなっている (Chen et al., 1995; Hirata et al., 2001; Tamura et al., 2006)。ニューロプシンはその脳内局在から多様な機能を持っていることが考えられるが、海馬における役割を除いては明らかとなっていない。一方、複数のグループの研究により、セリンプロテアーゼである tissue plasminogen activator (tPA) は後期長期増強に効果があると報告されている。これらのことから、記憶や情動に関する動物の行動におけるニューロプシンの機能を調べるために、ニューロプシン遺伝子欠損マウスの多角的な行動学的解析を行った。

本研究における行動学的解析によりニューロプシン遺伝子欠損マウスは野生型マウスと比べて Y 字型迷路において作業記憶が低下し、参照記憶は正常であることが明らかとなった。より複雑な空間認識と空間記憶を必要とする作業記憶と参照記憶を調べるために、八方向放射状迷路とバーンズ迷路を用いた。その結果、より複雑な空間認識と空間記憶についてはニューロプシン遺伝子欠損マウスと野生型マウスに差は認められなかった。これらのことより、ニューロプシンは記憶獲得の初期過程に重要な役割をはたしており、記憶獲得後や保持そのものには重要な役割をはたしていないことが推察される。

さらに情動に関与する記憶について恐怖条件づけ試験を行った。ニューロプシン遺伝子欠損マウスは野生型マウスに比べて音刺激手がかり恐怖記憶が有意に増加した。このことから、ニューロプシン遺伝子欠損マウスは恐怖を感じやすいことが示唆される。また、高架式十字迷路において不安様行動が上昇し、社会行動試験において社会的行動が低下することが分かった。

以上の結果から、ニューロプシンは記憶獲得の初期過程に重要な役割を担っていること、扁桃体に関する情動行動に影響を与えていることが推察される。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 堀井 陽一郎

当研究は海馬・前頭皮質神経細胞に局在するプロテアーゼ・ニューロプシンの生理機能および動物行動への関与を検討したものである。学習・記憶の基盤となる分子細胞学的メカニズムとしてシナプスの構造および機能的変化が挙げられる。すなわち記憶の獲得過程においては伝達物質の増加、受容体の増加、機能的上昇などによるシナプス効率の上昇が重要であると考えられる。しかし、最近ではシナプスの構造変化などさらに複雑な過程が獲得システムに関与していることが明らかとなってきた。その中でニューロプシンはシナプス構造可塑性に関与し、とりわけ記憶獲得の早期過程（初期長期増強現象）、ワーキングメモリー（作業記憶）と総称される最初期反応に必須であることが、当講座の研究によって明らかとなってきた。

以上の研究をうけて堀井君はニューロプシンが動物の学習認知機能に関係するとの仮説を立て、これを検証するべく海馬・前頭皮質ニューロプシンの生理機能を、動物の行動に対するニューロプシンの機能をニューロプシン遺伝子欠損マウスをもちいた行動学的解析により検討した。その結果、ニューロプシンは異種シナプス間の連関、シナプスの長期増強の初期から後期過程への変換に重要であることを示し、行動学的には不安様行動を緩和して、動物の正常な判断を可能とし、動物個体が生活する環境において容易な生存を可能とし、さらに比較的高度な動物間の認知機能である社会行動にも関係していることが明らかとなった。これらの結果は神経可塑性により外部環境への適応するさいに、ニューロプシンが大きな役割を果たしていることをいみしている。したがって本研究はシナプス制御分子としてのニューロプシンの機能をよりいっそう明確とし、この分子の脳での作用メカニズムの解明にきわめて重要である。

以上のように、本論文は高次脳機能研究に新たな知見を加えるもので、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。