

論文内容の要旨

申請者氏名 鈴木春満

ニューロプシンが統合失調症脆弱因子 Neuregulin1 を切断することによって、その切断断片が ErbB4 受容体を活性化することでパルブアルブミン陽性抑制性神経細胞に特異的に作用し、GABA 伝達を促進し興奮性神経細胞を制御していることが報告された。ErbB4 発現細胞のうち主な抑制性神経細胞はパルブアルブミン陽性細胞と報告されている。

そこで、興奮性錐体細胞を制御する抑制性神経細胞の中で、ニューロプシン—Neuregulin1—ErbB4 シグナル経路に関わるパルブアルブミン陽性細胞に着目し、ニューロプシンによってパルブアルブミン陽性終末の可塑的な変化を組織学的に明らかにすることを目的とした。

初めに、海馬内におけるパルブアルブミン陽性細胞の分布について、CA1/CA2、CA3、歯状回のそれぞれの領域で、層ごとに調べた。ニューロプシン欠損マウスは野生型と比較すると、パルブアルブミン免疫陽性細胞の有意な減少が歯状回の顆粒細胞層で観察された。歯状回で陽性細胞の分布に異常が見られたものの陽性細胞の総数としては変化がなかった。

しかし、蛍光免疫染色法を用いてパルブアルブミン陽性反応を観察したところ、CA3 の錐体細胞層および歯状回の顆粒層に分布するパルブアルブミン陽性終末がニューロプシン欠損マウスで顕著に減少しており、興奮性細胞を取り囲むパルブアルブミン陽性終末の免疫反応構造が減弱していた。一方、プレシナプスのマーカーである小胞型 GABA トランスポーター (VGAT) については、野生型とニューロプシン欠損マウスの間で、VGAT の蛍光強度に各領域で差が認められなかった。

次に、ニューロプシンの発現量の変化によってパルブアルブミン陽性終末が調節を受けるかどうかを検討した。自発運動によってニューロプシンの mRNA 発現が増加し、パルブアルブミンの陽性終末の蛍光強度が上昇した。しかしながら、ニューロプシン欠損マウスにおいても、自発運動したマウスでパルブアルブミン陽性終末の蛍光強度の上昇が観察され、野生型と比べて有意に上昇した。以上のことから、自発運動によって、ニューロプシン依存的及び非依存的シグナルによって、パルブアルブミン陽性終末でのパルブアルブミンの発現量の調節が起きていると考えられた。自発運動後の野生型とニューロプシン欠損マウスを比較すると、VGAT の蛍光強度に有意な差は認められなかったことから、プレシナプスの数の変化を伴わないパルブアルブミンの発現量の変化による可塑的な変化が起きていることが示唆された。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 鈴木春満

抑制性神経システムは、主伝導路である興奮性システムに対して調節を行うことで、脳を正常に機能させ、その機能不全は統合失調症や双極性障害など精神疾患と深く関係している。

鈴木春満君は、様々な環境刺激が抑制性終末における免疫陽性パルブアルブミンを調節していることを明らかにした。さらにこの調節においてニューロプシンが Neuregulin-1-ErbB4 系を介して、ニューロプシン依存的なパルブアルブミンの調節を行っていることを示唆した。またマウスを長期的な活動増加の状態、すなわち自発運動させることによって終末パルブアルブミンが増加することを見出した。しかしニューロプシン欠損マウスにおいては自発運動亢進時のパルブアルブミンの増加をキャンセル出来なかったことからニューロプシンが関与しないシステムによってもパルブアルブミンが調節されることを示唆した。他のシナプス分子マーカーの解析からこれらの変化はプレシナプスの数の変化を伴わない変化であることを示した。

以上のように、本論文は、抑制性システムの新たな調節機構が存在することおよびこれにニューロプシン系が関与することを *In vivo* 研究において初めて明らかとし、今後、様々な神経機能障害の解明の一助となるもので、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。