

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 中 井 剛

論 文 題 目

Girdin Phosphorylation Is Crucial for Synaptic Plasticity and Memory: A Potential Role in the Interaction of BDNF/TrkB/Akt Signaling with NMDA Receptor

(Girdin のリン酸化はシナプス可塑性と記憶に極めて重要である : NMDA 受容体と BDNF/TrkB/Akt シグナリングの相互作用における役割)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

貝 淵 弘 三 

名古屋大学教授

委 員

門 松 健 治 

名古屋大学教授

委 員

木 山 博 資 

名古屋大学教授

指 導 教 授

山 田 清 又 

論文審査の結果の要旨

Girdin は Akt の基質として同定されたアクチン結合分子である。これまでの研究により、Girdin は海馬の神経細胞の移動に重要であるが、その作用は Akt によるリン酸化に非依存的であることが報告されており、神経系における Girdin リン酸化の生理的役割は不明であった。

本研究では、シナプス可塑性におけるリン酸化 Girdin の役割を解明するため、Akt による Girdin のリン酸化部位である 1416 番目のセリン残基 (Girdin S1416) をアラニンに置換し、Akt によるリン酸化を受けない *Girdin^{SA/SA}* マウスや *Girdin* ヘテロノックアウト (*Girdin^{+/-}*) マウスを用いて解析を行った。

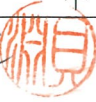



本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 海馬由来初代培養神経細胞の BDNF 刺激により、Girdin S1416 のリン酸化が上昇し、このリン酸化は TrkB/Akt の下流で認められた。
2. *Girdin^{SA/SA}* マウス海馬歯状回の顆粒神経細胞では、スパインの体積や頭部直径の減少、テタヌス刺激後の LTP の障害、NMDA/AMPA ratio の減少が認められたが、paired-pulse ratio には変化は認められなかった。
3. 海馬由来初代培養神経細胞の BDNF 刺激により、NMDA 受容体 NR2A サブユニットのリン酸化に変化は認められなかったが、NR2B サブユニットのリン酸化が上昇した。*Girdin^{SA/SA}* マウス海馬由来初代培養神経細胞では、BDNF 刺激による NR2B のリン酸化の障害が認められた。
4. Girdin と Src キナーゼおよび NR2B を強制発現させた HEK293T 細胞において、これら 3 分子の共免疫沈降が認められた。
5. 恐怖条件付け試験の訓練後、野生型マウスの海馬歯状回において、Akt と Girdin および NR2B のリン酸化の上昇が認められた。*Girdin^{SA/SA}* マウスでは恐怖記憶、物体認知記憶および空間学習に障害が認められたが、情動行動には異常は認められなかった。
6. 各種の行動試験において、*Girdin^{+/-}* マウスでは *Girdin^{SA/SA}* マウスと類似した表現型が認められた。

本研究は、シナプス可塑性や学習記憶におけるリン酸化 Girdin の役割を示唆する重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するのに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	中井 剛
試験担当者	主査	貝 裕 弘  阿 部 健  亦 山 博 資 		
	指導教授	山 田 清 文 		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 生体内におけるGirdinの分布と生理機能について2. シナプス可塑性におけるグルタミン酸受容体の役割について3. Girdinのリン酸化による機能変化のメカニズムについて4. BDNFのシグナル伝達と学習記憶との関連性について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、医療薬学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				