

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 Md. Omar Faruk

論 文 題 目

Muscarinic signaling regulates voltage-gated potassium channel KCNQ2 phosphorylation in the nucleus accumbens via protein kinase C for aversive learning

(忌避学習においてムスカリンシグナル伝達は蛋白質キナーゼCを介して側坐核の電位依存性カリウムチャネルKCNQ2のリン酸化を制御する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木山 博資
名古屋大学教授

委員 久場 博司
名古屋大学教授

委員 門松 健治
名古屋大学教授

指導教授 山田 清文

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、神経細胞の興奮性上昇に関わる電位依存性カリウムチャネル (KCNQ2) の分子基盤が明らかにされた。生化学的解析の結果、蛋白質キナーゼ C (PKC) は KCNQ2 の 217 番目のスレオニン残基(T217)をリン酸化した。線条体および側坐核スライスにおいて、ムスカリン 1 型アセチルコリン受容体 (M1R) の作動薬は PKC 依存的に KCNQ2 の T217 リン酸化を促進させた。コリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジルの投与により、脳内アセチルコリン濃度を上昇させたところ、側坐核で KCNQ2-T217 のリン酸化レベルが亢進した。一方で、ドネペジル投与前の M1R 拮抗薬処理は KCNQ2 のリン酸化レベルの上昇を抑制させた。これらの結果、ムスカリンシグナルは PKC を介して KCNQ2-T217 のリン酸化を誘導することで、神経細胞の膜興奮性を高めていることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 線条体や側坐核では中型有棘神経細胞が主要な構成神経として95%程度を占めている。その他では、アセチルコリンを放出するコリン性作動性介在神経細胞が1~2%程度、存在している。忌避や嫌悪といった不快情動は、コリン作動性介在神経細胞を活性化させることが報告されてることから、情動に関わるアセチルコリンの源泉については、当該介在神経細胞が関与するものと考えられる。

2. 線条体および側坐核において神経神経の興奮メカニズムの解明にあたり、KCNQ2に着目した理由は2つある。1つは線条体/側坐核においてKCNQチャネルの機能調節薬が細胞の興奮性を制御していることが示唆されていたこと、2つはPKCのリン酸化基質スクリーニング解析でKCNQ2が同定されていたことである。

3. KCNQ2-T217はKCNQ2の細胞内に配置されたS4-S5リンカー領域に存在する。リン脂質であるホスファチジルイノシトール(4,5)-2リン酸 (PIP2) はKCNQ2のS4-S5リンカー領域と相互作用し、KCNQ2チャネルの電流量を増加させることが示唆されている。KCNQ2のT217がリン酸化された場合、S4-5リンカー領域の電荷に影響を及ぼすことでPIP2との相互作用が阻害される可能性がある。従って、KCNQ2のT217リン酸化によるPIP2結合親和性の低下がKCNQ依存性電流の減少を引き起こすことで、神経細胞の興奮性を高めていると考えられる

4. 研究の深化について

アセチルコリンは忌避学習に関与することが知られている。今後の研究課題としては、KCNQ2 のリン酸化に対するマウスの忌避学習 (電気ショック刺激に対する回避行動) への影響を検討するため、リン酸化部位欠損 KCNQ2 変異体を作成し、Kcnq2 コンディショナルノックアウトマウスを用いたレスキュー実験を計画している。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与する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	Md. Omar Faruk
試験担当者	主査 木山博資	副査 ₁ 久場博司	
	副査 ₂ 門松健治	指導教授 山田清文	
(試験の結果の要旨)			
<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. 線条体/側坐核におけるアセチルコリンの源泉について2. 解析対象分子の選定について3. KCNQ2-T217リン酸化の生理的意義について4. 今後の研究方針について <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、神経情報薬理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>			