

別紙 1 - 1

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 吳 夢雅

論 文 題 目

Rho-Rho-Kinase Regulates Ras-ERK Signaling Through SynGAP1 for Dendritic Spine Morphology

(Rho-Rho-Kinase は Ras-ERK シグナル経路を活性化することでスパインの形態を制御する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

久場 博司

名古屋大学教授

委員

竹本 さやか

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 清文

論文審査の結果の要旨

別紙1 2

本研究では、Rho-kinase が SynGAP1 (Ras の不活性化因子) の 842 番目のセリンをリン酸化し、Ras-ERK 経路を活性化することを明らかにした。培養線条体神経細胞を用い、化学的に長期増強を誘導した結果、SynGAP1 のリン酸化の亢進、Ras-ERK シグナルの活性化、樹状突起スパインの増大、スパインからの SynGAP1 の脱局在が認められた。これらの効果は Rho-kinase 阻害剤 (Y27632) により抑制された。さらに、Rho-kinase による SynGAP1 のリン酸化は、SynGAP1 と 14-3-3 との複合体形成を増加させ、シナプス後部の足場タンパク質である PSD95 との結合を低下させた。したがって、Rho-kinase によりリン酸化された SynGAP1 は 14-3-3 と複合体を形成し、PSD-95 から乖離し、その後スパインから離散する。その結果、スパインにおいて Ras-ERK 経路が活性化され、スパインの増大が引き起こされることが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1: 培養神経細胞において、bicuculline (GABAA 受容体アンタゴニスト)、strychnine (Glycine 受容体アンタゴニスト)、TTX (電位依存性ナトリウムチャネル)、 Mg^{2+} 非存在下で、NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDA 受容体) の共アゴニストであるグリシンにより、後シナプス膜の NMDA 受容体を活性化させ、化学的に長期増強をひき起こすことが可能である。通常状態において、NMDA 受容体は Mg^{2+} によりブロックされて活性化状態にある。強い刺激により膜が脱分極し、膜電位が正になると、NMDA 受容体から Mg^{2+} が外れる。これにより NMDA 受容体はグルタミン酸に対する反応性を有するようになり、チャネルを通じて Ca^{2+} が細胞内に流入する。

2: NMDA 受容体刺激により、 Ca^{2+} が細胞内に流入すると CaMKII が活性化され、その後 RhoA-Rho-kinase 経路が活性化される。Rho-kinase によりリン酸化された SynGAP は RasGAP 活性が低下すると共に、PSD-95 との結合が外れ後シナプスから離散する。その結果、Ras-ERK 経路が活性化し AMPA 受容体の後シナプス膜への挿入が促進される。一方、RhoA-Rho-kinase 経路は、アクチン重合を調節し、スパインの肥大化をもたらすと考えられる。

3: SynGAP1 は PLK2、CDK5、CaMKII によりリン酸化されることが報告されている。PLK2 により SynGAP1 の C 末の GAP ドメインがリン酸化されることで、RasGAP 活性が増加する。CDK5 は SynGAP1 の 773 番目と 802 番目のセリンをリン酸化する。SynGAP1 の 773 番目のセリンのリン酸化によって、RasGAP 活性が抑制され、802 番目のセリンのリン酸化によって RasGAP 活性が増加する。CaMKII は SynGAP1 の 1108 番目と 1138 番目のセリンをリン酸化し、リン酸化された SynGAP1 は PSD95 から乖離する。CaMKII の下流で RhoA-Rho-kinase 経路が活性化されることから、LTP 誘導時に NMDA 受容体の下流で SynGAP1 が CaMKII と Rho-kinase によって順次リン酸化され、その結果 SynGAP1 がスパインから逸脱して Ras-ERK シグナルを活性化することが示唆される。

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	吴 梦雅
試験担当者	主査 久場 博司		副査 ₁ 竹本 さやか	
	副査 ₂ 木山 博資		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. グリシンが長期増強を起こす原理について2. SynGAP1のリン酸化とRasの活性化、AMPA受容体局在の関係について3. SynGAP1が他のキナーゼによっても制御されるかどうかについて <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>				