

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 Emran Hossen

論 文 題 目

Rho-Kinase/ROCK Phosphorylates PSD-93 Downstream of NMDARs to Orchestrate Synaptic Plasticity

(Rho-Kinase/ROCK は NMDA 受容体の下流で PSD-93 をリン酸化し、シナプス可塑性を制御する)

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 山中 宏二

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

N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体を介した樹状突起スパインの形態可塑性は、学習・記憶形成時の脳内シナプス伝達において重要な役割を担っている。Rho ファミリー低分子量 G タンパク質 RhoA とそのエフェクターである Rho-kinase/ROCK は、NMDA 受容体の下流で活性化され、スパインの形態を制御すると考えられているが、Rho-kinase がスパインの形態を制御する分子機構はまだ十分に解明されていない。本研究では、NMDA 受容体の下流で Rho-kinase がシナプス後部の主要な足場タンパク質である PSD-93/DLG2 をリン酸化することを示し、Rho-kinase による PSD-93 のリン酸化が、PSD-93 と PSD-95、NMDA 受容体との相互作用を増加させることを見出した。さらに、化学的に長期増強 (LTP) を誘導した際の PSD-93 のリン酸化亢進、スパインの増大、PSD-93 と PSD-95 の共局在の増加が Rho-kinase 阻害剤により抑制されることを示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. NMDA 受容体のアゴニスト (Glycine) の刺激により化学的に LTP を誘起すると、樹状突起のスパインが増大することが報告されている。本研究において、Glycine による LTP 誘導時に PSD-93 のリン酸化が増加し、このリン酸化は Rho-kinase 阻害剤 (Y-27632) の前処理で減少することを見出した。さらに、PSD-93 と PSD-95 の共局在は、LTP 誘導後に増加したが、この増加は Y-27632 の前処理により抑制された。これらの結果から、Rho-kinase による PSD-93 のリン酸化が PSD-93 のシナプス後肥厚部への蓄積につながることを示唆された。
2. 透過型電子顕微鏡を用いた解析により、PSD-93 ノックアウトマウスの線条体では機能的シナプスの数が著しく低下していることが報告されている。さらに、PSD-93 ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して、線条体の中型有棘神経細胞の樹状突起の複雑性は変わらないが、スパインの密度が有意に減少することが報告されている。
3. PSD-93 遺伝子の遺伝的変異は、統合失調症、知的障害、自閉症スペクトラム障害などの精神疾患と強い相関があることが報告されている。PSD-93 遺伝子のエクソン 14 を欠損したノックアウトマウスは、社会性の欠如や反復行動の増加など自閉症に似た行動を示し、線条体において興奮性シナプス後電流が有意に減少する。また、PSD-93 遺伝子のエクソン 9 を欠損させたノックアウトマウスでも、複雑な学習、認知的柔軟性や社会的相互作用の低下が認められる。これらの結果は、PSD-93 欠損が線条体関連の神経回路の異常を引き起こし、精神疾患と関連した表現型を示すことを示唆している。

本研究は、Rho-kinase によるシナプスの形態可塑性の制御機構の一端を明らかにし、精神疾患の病態を理解する上で、重要な知見を提供した。

以上、適正な議論がなされたことにより、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	Emran Hossen
試験担当者	主査	木山 博資	副査 ₁	久場 博司
	副査 ₂	山中 宏二	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. LTP誘導時のPSD-93の局在とリン酸化について2. PSD-93と樹状突起スパインとの関係について3. PSD-93ノックアウトマウスの表現型について <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>				