

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	河 野 ま や
論文審査担当者	主 査	脳神経外科学	吉 田 一 成	
	解剖学	仲 嶋 一 範	生理学	岡 野 栄 之
	精神神経科学	三 村 将		
学力確認担当者：			審査委員長：仲嶋 一範	
			試問日：平成31年 1月16日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Interneuronal NMDA receptors regulate long-term depression and motor learning in the cerebellum (小脳分子層抑制性介在神経のNMDA受容体が小脳長期抑圧と運動学習を制御する)				
<p>神経細胞を繋ぐシナプスの伝達効率が長期的に抑圧される現象 (Long-term depression: LTD) は、記憶・学習の基礎過程であり、小脳顆粒細胞の軸索 (平行線維) とプルキンエ細胞間 (PC) シナプスにおけるLTDは運動学習に必須である。多くの神経回路においては、シナプス後部に局在するNMDA型グルタミン酸受容体 (NMDAR) の活性化が、LTDを誘導する引き金になるが、小脳では平行線維—PCシナプス後部にはNMDARは存在しないにも関わらず、LTD誘導にNMDARが必須であることから、どの細胞におけるNMDARが、どのようにLTDを制御するのかが長年の謎であった。本論文では細胞種特異的にNMDAR遺伝子を欠損する<i>Grin1</i> KOマウスを用いて、小脳分子層抑制性介在神経 (molecular-layer interneuron, MLI) に存在するNMDARがLTDおよび運動学習を制御することを明らかにした。</p> <p>審査では、NMDARの免疫染色において、<i>Grin1</i> KOマウスで残存するシグナルの由来について問われ、KOのばらつきではなく免疫反応のバックグラウンドと考えると回答した。また<i>Grin1</i> KOのためにexon 11以降を欠損させるデザインになっているが、そのエクソンをスキップした産物が産生されている可能性は否定できているかを聞かれ、既報でそのような産物の存在は否定されていると回答した。PC特異的<i>Grin1</i> KOマウスとPC/MLI二重<i>Grin1</i> KOマウスとの表現型の比較によって、MLIでのNMDARがLTDに関与すると結論しているが、二重<i>Grin1</i> KOによる用量効果である可能性を問われ、今後MLIのみに選択的なKOマウスを用いて実験をする必要があると回答した。またLTDと失調性歩行は関係がないのか問われ、LTD障害は歩行パターンには大きく影響せず、運動学習の異常として検出されると答えた。また本論文では運動学習として視機性眼球運動 (OKR) を用いた理由を聞かれ、ローターロッドテストは協調運動も反映するため、運動学習を選択的に測定できるOKRを用いたと回答した。今までこの問題が解決されてこなかった理由について問われ、薬理学実験やカルシウムイメージングを用いた実験が多かったためと回答した。PC/MLI二重<i>Grin1</i> KOマウスではパルブアルブミン陽性細胞で<i>Grin1</i>をKOしているため、小脳以外の脳部位の神経回路がOKRに関与する可能性はないかと聞かれ、OKRには小脳回路が主に関与しているものの、この可能性は否定できないと回答した。</p> <p>以上、小脳MLIのみが小脳LTDや運動学習に関与すると断定するためには、さらに解決すべき問題は残っているものの、小脳LTDに関与するNMDARの局在と機能を、遺伝子改変マウスを用いて明確に示したことは、有意義な研究であると評価された。</p>				