

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 内ヶ島 基政

主査 教授 神谷 温之
審査担当者 副査 教授 渡邊 雅彦
副査 准教授 遠山 晴一
副査 教授 岩永 敏彦
副査 教授 本間 さと

学位論文題名

中枢神経系における 2-アラキドノイルグリセロールを介した逆行性シナプス伝達機構の分子形態学的基盤に関する研究

内因性カンナビノイド 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) は、神経活動依存的にポストシナプスニューロンから放出され、プレシナプスにて発現するカンナビノイド CB1 受容体に作用し、神経伝達物質の放出を抑制する。この逆行性伝達抑制機構は、過度なシナプス活動時の回路遮断器として正常な脳機能の維持と調節において重要な役割を果たしている。本研究では、線条体および歯状回シナプスにおいて、2-AG を介した逆行性伝達抑制の分子形態基盤を明らかにすることを目的とした。まず、線条体において、CB1 が特定の神経回路でプレシナプス選択的に発現したのに対し、そのポストシナプス側となる中型有棘ニューロンの細胞要素に 2-AG 合成系の分子群が局在したことから、2-AG を介した逆行性伝達抑制機構が中型有棘ニューロンの興奮性の制御に関与していることを示した。さらに、密なシナプス分布と 2-AG の拡散性から、2-AG がシナプス間でクロストークする可能性を検討した。その結果、歯状回の興奮性反回路シナプスをモデルとして、2-AG の合成部位と考えられるスパインの周囲に、シナプスを介さずに接触する CB1 陽性終末が認められたことから、2-AG を介したシナプス間クロストークが十分可能であることを示した。審査員から、ハンチントン舞踏病における CB1 のシナプス発現変化、2-AG の放出機構、線条体における 2-AG の分布や濃度、線条体における内因性カンナビノイドとドーパミンとの機能的関連性、苔状細胞-顆粒細胞シナプスがてんかん原性回路であるとする根拠、2-AG 伝達関連分子が特定のシナプスに集中して備わっていることの意義など質問がなされた。発表者はこれらの質問に対して、*Journal of Neuroscience* 誌等にも公表した自らの研究結果や先行研究の研究結果に基づいて概ね妥当な回答を行った。審査員は、本研究は 2-AG を介した逆行性伝達抑制機構に関する基盤的研究であると評価し、本学位審査は終了した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。