

氏 名	熊 代 進
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3002 号
学位授与の日付	平成17年6月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Regulation of synaptic vesicle recycling by calcineurin in different vesicle pools (カルシニューリンによるシナプス小胞リサイクリング制御： 各小胞プールにおけるカルシニューリンの役割の違い)
論文審査委員	教授 小川紀雄 教授 竹居孝二 助教授 東海林幹夫

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

神経終末のシナプス小胞は、エキソサイトーシスとエンドサイトーシスによりリサイクリングし、正常なシナプス伝達機能を維持する。リサイクリングされたシナプス小胞は、Readily Releasable Pool (RRP) と Reserve Pool (RP)に貯蔵される。カルシニューリン (CaN) はカルシウム・カルモジュリン依存性脱リン酸化酵素であり、シナプス小胞のエキソサイトーシスの過程に重要な役割を果たしていると考えられている。しかし、これら研究結果は、蛋白質相互作用など生化学的方法により明らかにされたものであり、CaN が生理的にシナプス小胞のエキソサイトーシスを制御しているか不明である。本研究では、初代培養海馬神経細胞を用いてリアルタイムイメージング法により、RRP 及び RP の異なるシナプス小胞プールにおけるエキソサイトーシスとエンドサイトーシスのリサイクリングの制御に CaN が関与しているか検討した。シナプス小胞のリサイクリングは FM1-43 と FM4-64 蛍光色素を用いて標識し観察した。CaN の抑制剤である FK506、シクロスポリン A および膜透過性 CaN 特異的阻害ペプチドは、RP のエンドサイトーシスを抑制したが、RRP には無効果であった。さらに CaN 阻害剤は、10 Hz 刺激により誘導される RRP, RP 両方からのエキソサイトーシスを抑制したが、3~5 Hz 刺激で誘導される RRP からのエキソサイトーシスに影響を及ぼさなかった。すなわち、CaN は、RP からのエキソサイトーシスを制御していることが示唆された。さらに、FK506 はリサイクリング・プール・サイズも抑制した。以上の結果より、カルシニューリンは、RP のエンドサイトーシス/エキソサイトーシスを制御するが、RRP の同機構には関与しないことが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

正常な神経伝達機能が発揮されるためには、神経終末におけるシナプス小胞の恒常維持が重要である。シナプス小胞は常にリサイクリングされ、Readily Releasable Pool (RRP) と Reserve Pool (RP) の2種類の貯蔵部位に蓄えられている。本研究は海馬培養神経細胞における RRP と RP のシナプス小胞リサイクリング機構を分離して検討し、カルシニューリンは RP のリサイクリングを制御するが、RRP のリサイクリングには関与しないことを詳細に明らかにしたものである。本研究は蛍光色素を使ったリアルタイムイメージング法によってシナプス小胞リサイクリング制御を生理的に明らかにした価値ある業績である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。