九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Neuronal major histocompatibility complex class I molecules are implicated in the generation of asymmetries in hippocampal circuitry

川原, 愛子

https://doi.org/10.15017/1398317

出版情報：九州大学, 2013, 博士（理学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏名・(本籍・国籍)	かわはらあいこ **川　原　愛　子**（福岡県）
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	シ生博甲第１１３号
学位授与の日付	平成25年9月24日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当　システム生命科学府　システム生命科学専攻
学位論文題目	Neuronal major histocompatibility complex class I molecules are implicated in the generation of asymmetries in hippocampal circuitry **（主要組織適合複合体クラス１分子は海馬神経回路の非対称性形成に関与する）**
論文調査委員	（主　査）准教授　伊藤　功 （副　査）教　授　川畑俊一郎　　准教授　谷村禎一

論　文　内　容　の　要　旨

脳の高次機能に左右差があるということは広く知られており、これまでに分離脳患者の研究や脳波、fMRI による局所脳血流測定などにより多数報告されてきたが、左右差が生じる原因となる分子メカニズムは未だ明らかにされていない。近年我々は、成熟マウス海馬神経回路には、NMDA 受容体 ε2 (NR2B) サブユニットの分布量の多い ε2-dominant synapse と、ε2 サブユニット分布量の少ない ε2-nondominant synapse が存在し、それらがシナプス前細胞が左右どちらの海馬に存在するか、およびシナプス後細胞の頂上側または基底側のどちらに形成されるシナプスであるかに依存して非対称に配置されていることを明らかにした。また、内臓逆位の性質をもつ iv (inversus viserum) マウスにおいては、左右の海馬がどちらも右海馬の性質（右側異性）を示すことが明らかになった。

このような非対称な神経回路を構築するには、海馬の左右、錐体細胞の頂上側・基底側といった位置情報を示すシグナルが存在すると推測できる。そのシグナルの候補として、私は major histocompability complex class I (MHCI) に着目した。MHCI は、免疫系における抗原提示機構に重要な因子として知られているが、近年これらが大脳皮質や海馬、外側膝状体など中枢神経系に広く発現し、神経系の回路形成や可塑的性質の発現に重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。私はこの MHCI と海馬神経回路の非対称形成との関係を明らかにするために、MHCI の構成因子である β2-microglobulin (β2m) を欠損し、MHCI を発現できない β2m ノックアウトマウスの海馬を用いた以下の解析を行った。

まず、β2m が野生型マウス海馬シナプスに存在し、β2m ノックアウトマウス海馬では消失していることを確認した。次に、β2m ノックアウトマウス海馬において誘導された NMDA EPSC に対する ε2 サブユニット選択的阻害剤 Ro25-6981 の感受性を調べたところ、海馬の左右、錐体細胞の頂上側・基底側において ε2-dominant シナプスと同等の感受性を示した。また、β2m ノックアウトシナプスの形態的特徴は ε2-dominant シナプスのそれと類似していた。さらに、ε2-dominant シナプス、ε2-nondominant シナプス、β2m ノックアウトシナプスの機能的特徴を知るために、シナプスの可塑的性質とその誘導刺激周波数の関係を比較した。その結果、β2m ノックアウトシナプ

スの可塑的性質は、ε2-dominant シナプスと類似の周波数依存性を示した。

これらの結果より、β2m ノックアウトマウス海馬の神経回路を構成するシナプスは、機能的にも形態的にも ε2-dominant シナプスの特徴を持つことが分かった。つまり、β2m ノックアウトマウス海馬の神経回路は ε2-dominant シナプスのみで構成されており、結果として神経回路の非対称性を完全に消失していることが明らかになった。これにより、MHCI が神経回路の非対称性形成に直接関与していることが初めて明らかになった。

論文審査の結果の要旨

脳の高次機能に左右差があるということは広く知られているが、左右差が生じる原因となる分子メカニズムは未だ明らかにされていない。近年、成熟マウス海馬神経回路には、NMDA 受容体 ε2 (NR2B) サブユニットの分布量の多い ε2-dominant synapse と、ε2 サブユニット分布量の少ない ε2-nondominant synapse が存在し、それらがシナプス前細胞が左右どちらの海馬に存在するか、およびシナプス後細胞の頂上側または基底側のどちらに形成されるシナプスであるかに依存して非対称に配置されていることが明らかになった。

このような非対称な神経回路を構築するには、海馬の左右、錐体細胞の頂上側・基底側といった位置情報を示すシグナルが存在すると推測できる。そのシグナルの候補として、私は major histocompability complex class I (MHCI) に着目した。MHCI は、免疫系における抗原提示機構に重要な因子として知られているが、近年これらが大脳皮質や海馬、外側膝状体など中枢神経系に広く発現し、神経系の回路形成や可塑的性質の発現に重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。私はこの MHCI と海馬神経回路の非対称形成との関係を明らかにするために、MHCI の構成因子である β2-microglobulin (β2m) を欠損し、MHCI を発現できない β2m ノックアウトマウスの海馬を用いた以下の解析を行った。

まず、β2m が野生型マウス海馬シナプスに存在し、β2m ノックアウトマウス海馬では消失していることを確認した。次に、β2m ノックアウトマウス海馬において誘導された NMDA EPSC に対する ε2 サブユニット選択的阻害剤 Ro25-6981 の感受性を調べたところ、海馬の左右、錐体細胞の頂上側・基底側において ε2-dominant シナプスと同等の感受性を示した。また、β2m ノックアウトシナプスの形態的特徴は ε2-dominant シナプスのそれと類似していた。さらに、ε2-dominant シナプス、ε2-nondominant シナプス、β2m ノックアウトシナプスの機能的特徴を知るために、シナプスの可塑的性質とその誘導刺激周波数の関係を比較した。その結果、β2m ノックアウトシナプスの可塑的性質は、ε2-dominant シナプスと類似の周波数依存性を示した。

これらの結果より、β2m ノックアウトマウス海馬の神経回路を構成するシナプスは、機能的にも形態的にも ε2-dominant シナプスの特徴を持つことが分かった。つまり、β2m ノックアウトマウス海馬の神経回路は ε2-dominant シナプスのみで構成されており、結果として神経回路の非対称性を完全に消失していることが明らかになった。これにより、MHCI が神経回路の非対称性形成に直接関与していることが初めて明らかになった。

以上の結果は、脳神経回路の非対称性形成に免疫系機能タンパク質が重要な機能を担っていることを示した重要な知見であり、脳神経科学の分野において価値ある業績と認められる。

よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。