



Tubulin polyglutamylation by TTLL1 and TTLL7 regulate glutamate concentration in the mice brain

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-11-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Ping, Yashuang メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000046

論文審査の結果の要旨

グルタミン酸は、神経系において最も重要な神経伝達物質であるとともに、神経細胞の中でも様々な働きをしていると考えられている。神経細胞において α -および β -チューブリンは主に tubulin tyrosine ligase-like (TTLL) protein 1 と 7 によってポリグルタミル化されることが知られているが、この現象の生物学的意味は明らかとなっていない。そこで、本研究では、*Ttll1* および *Ttll7* ノックアウトマウス、さらに *Ttll1/Ttll7* ダブルノックアウトマウスを作成しポリグルタミル化修飾の意味を明らかとすることを目的とした。

本研究計画は、浜松医科大学動物実験委員会の審査承認を得て行われた。実験では、野生型 (WT)、*Ttll1* および *Ttll7* ノックアウトマウスと *Ttll1/Ttll7* ダブルノックアウトマウスより脳を取り出し、生化学的解析、および Matrix-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry (MALDI IMS) 解析を行った。

Ttll1 および *Ttll7* ノックアウトマウスにおいては、それぞれ、ポリグルタミル化された α -および β -チューブリンが減少していた。WT、*Ttll1* および *Ttll7* ノックアウトマウス、*Ttll1/Ttll7* ダブルノックアウトマウスを用いた MALDI IMS 解析では、*Ttll1* および *Ttll7* ノックアウトマウス、*Ttll1/Ttll7* ダブルノックアウトマウスにおいて、グルタミン酸のみならず、 γ -aminobutyric acid (GABA) やグルタミン酸に関連したアミノ酸の濃度の増加が認められた。

この結果より、チューブリンのポリグルタミル化修飾は、神経細胞におけるグルタミン酸、および GABA やグルタミン酸に関連したアミノ酸のプール機能に関連していることが示唆された。

審査委員会では、チューブリンのポリグルタミル化修飾が、神経細胞におけるグルタミン酸の濃度変化を調節していることを世界で初めて明らかとした点を高く評価した。以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 佐藤 康二

副査 尾内 康臣

副査 長島 優