HamaMed-Repository

浜松医科大学学術機関リポジトリ

浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Region-specific effects of Scrapper on the abundance of glutamate and gamma-aminobutyric acid in the mouse brain

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 衛藤, 史博 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003825

論文審査の結果の要旨

神経細胞に発現するユビキチンリガーゼである Scrapper (SCR) は、Rab3-interacting molecule1 (RIM1) に結合して分解を調節する。RIM1 はシナプス前終末のアクティブゾーンで Munc13 に結合して、神経伝達物質の放出を制御する。*Scrapper* 欠損 (SCR-KO) マウスの脳において RIM1 は増加し、前帯状皮質において微小興奮性シナプス後電流頻度の促進、自発及び誘発性興奮性シナプス後電流の減衰時間を延長させる。しかし、SCR が脳全体の興奮性神経伝達物質グルタミン酸の量にどう関わるのか分かっていない。そこで申請者は、マトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量顕微鏡法 (MALDI-IMS)を用いて、SCR-KO マウスの脳各領域のグルタミン酸、さらに抑制性神経伝達物質 GABA の量を検討した。

8-16 週齢の SCR-KO 及び野生型マウスを使用した。脳切片上で 2,4-diphenyl-pyranylium tetrafluoroborate (DPP-TFB)を用いてグルタミン酸及び GABA を誘導体化し、マトリックスとして 2,5-dihydroxybenzoic acid を塗布し、誘導体化されたグルタミン酸及び GABA をフーリエ変換型イオンサイクロトロン共鳴質量分析装置で検出、可視化した。また、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS)による定量も行った。

SCR-KO マウスにおいて、グルタミン酸は大脳新皮質、脳梁、視床、中脳、小脳皮質、及び尾状核被殻で増加し ($p<0.05$)、GABA は大脳新皮質、脳梁、視床、中脳、小脳皮質及び視床下部で増加した ($p<0.05$)。また LC-MS/MS を用いた定量分析において、野生型マウスと比べて SCR-KO マウスで、脳のグルタミン酸 及び GABA は増加した。また、大脳新皮質において活性化アストロサイト数が増加していた。

SCR のグルタミン酸及び GABA 量への影響は脳領域によって異なるが、両者がほぼ同じ領域で増加していたことから RIM1 の分布との関連も示唆された。また、グルタミン酸放出の増加が 2 次的にアストロサイトを増やすことも示唆された。SCR のグルタミン酸と GABA 放出への影響には部位差があり、SCR-KO マウスの恐怖記憶や社会的行動の異常の背景となっている可能性がある。

審査委員会は SCR と神経伝達物質の関係を明らかに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　福田　敦夫
副査　佐藤　康二　　副査　山末　英典