

氏名	越後 典子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 3599 号
学位授与の日付	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	VGLUT1 ノックアウトマウスを用いた末梢の非神経細胞におけるグルタミン酸シグナリングの研究
論文審査委員	教授 森山 芳則 教授 三好 伸一 准教授 杉本 幸雄

### 学位論文内容の要旨

グルタミン酸は中枢神経系において、速いシナプス伝達を担う興奮性の神経伝達物質であり、それらの化学伝達（シグナリング）は、記憶・学習・行動などの高次神経活動に必須である。グルタミン酸シグナリングはグルタミン酸のシナプス小胞への濃縮と開口放出（出力系）、シグナルを受け取るイオンチャネル型・代謝型の各受容体（入力系）、細胞間隙からのグルタミン酸の除去（終止系）の 3 ステップで構成されている。この 3 要素の中で最も重要なのが、出力系を担う小胞型グルタミン酸トランスポーター（Vesicular glutamate transporter : VGLUT）である。VGLUT はグルタミン酸を小胞内に輸送するトランスポーターであり、VGLUT を持つ細胞はグルタミン酸を分泌することがわかっている。すなわち、VGLUT はグルタミン酸シグナリングの強力なマーカーとなる。当研究室ではこの VGLUT が中枢神経系だけでなく、松果体、骨、膵臓、胃、小腸、精巣などの末梢の非神経細胞にも広く存在していることを見いだした。

本研究は、末梢の非神経細胞におけるグルタミン酸シグナリングの機能と生理的意義を解明することを主目的とする。私は、膵臓ランゲルハンス氏島・骨および血球におけるグルタミン酸シグナリングについて免疫組織化学、生化学、分子生物学的アプローチにより詳細に解析した。そして、グルタミン酸がさまざまな生理機能を制御していることを明らかにした。また、この末梢の非神経細胞におけるグルタミン酸シグナリングを考える上で最も重要となってくるのは、グルタミン酸シグナリングが生体内でどれほど寄与しているかである。この問題を解決するために、私は VGLUT のイソ型の一つである、VGLUT1 のノックアウトマウスを用いて生理的意義について解析した。その結果、VGLUT1 ノックアウトマウスは骨粗鬆症を発症していることがわかった。すなわち骨の恒常性を維持する上で、破骨細胞のグルタミン酸によるトランスサイトシス制御が重要な意義を持つことが示された。

これらのことから、グルタミン酸シグナリングは末梢の非神経細胞において、普遍的な生体調節機構であると考えられる。しかし、末梢の非神経細胞におけるグルタミン酸シグナリングにおいて、VGLUT の発現しているオルガネラ、ターゲットサイトまでの距離やグルタミン酸分泌の速度など、その機能様式は多岐にわたっている。私はグルタミン酸シグナリングは普遍的に存在するが故に、さまざまな組織で機能できるよう、多様性を獲得してきたのではないかと考えている。このグルタミン酸シグナリングは、生体調節機構として全く新しいものである。睡眠障害、糖尿病、骨粗鬆症などの新しい作用点を生み出すことにつながり、臨床においても重要な意味を持つ。今後、グルタミン酸シグナリングをターゲットとした新規治療薬が開発されることを期待している。

## 論文審査結果の要旨

小胞型グルタミン酸トランスポーターのノックアウトマウスを主として用い、末梢のグルタミン酸シグナリング及びそれに付随するGABAシグナリングの生理的意義に関する研究を行った。脾臓ランゲルハンス氏島、骨、白血球など対象が多いため、ややワイドフォーカスの感もあるとの指摘を受けたが、全体としての完成度は高く十分に博士号に値すると判定された。

特に、主要内容である破骨細胞における骨密度調節機構とその破綻による骨粗鬆症の発症や白血球におけるグルタミン酸受容体と白血球の走性と感染防御およびランゲルハンス氏島におけるグルタミン酸の取り込み機構とグルタミン酸毒性との関係など重要な制御機構との関係が証明できたことで、臨床的にも極めて高い意義があると判定された。

本論文は学位評価基準の6つの項目を全て満たしており、総合的に極めて高い質の博士論文であると判定された。