



TITLE:

Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor(mGluR1) in the central nervous system: an in situ hybridization study in adult and developing rat( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Shigemoto, Ryuichi

---

CITATION:

Shigemoto, Ryuichi. Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor(mGluR1) in the central nervous system: an in situ hybridization study in adult and developing rat. 京都大学, 1994, 博士(医学)

ISSUE DATE:

1994-11-24

URL:

<https://doi.org/10.11501/3098575>

RIGHT:

本文は出版社の許諾条件により公開していません

氏名	重本隆一
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第1489号
学位授与の日付	平成6年11月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor (mGluR 1) in the central nervous system: an in situ hybridization study in adult and developing rat (メタボトロピック型グルタミン酸受容体 (mGluR 1) メッセンジャー RNA の中枢神経系における分布: 成および幼ラットにおける in situ hybridization 法による研究)
論文調査委員	(主査) 教授 川口三郎 教授 柴崎 浩 教授 水野 昇

### 論文内容の要旨

グルタミン酸は高等動物の中枢神経系においてほとんどすべての神経細胞を興奮させる最も主要な神経伝達物質であるとともに、記憶や学習の基礎過程と考えられている神経シナプスの可塑性や、種々の病態における神経細胞死などに深く関与していることが知られている。グルタミン酸が、このように多様な作用を持つ背景には、多種類のグルタミン酸受容体の存在があり、これらはそれ自体がイオンチャネルの機能を有するイオントロピック型受容体と G 蛋白を介してイノシトールリン酸脂質の代謝を亢進させるメタボトロピック型受容体の 2 つに大別される。イオントロピック型受容体はさらに NMDA 型, AMPA 型および Kainate 型に区別され、中枢神経系においてそれぞれ異なる分布を示すことが特異的なリガンドを用いた結合実験によって明らかにされている。一方メタボトロピック型受容体についてはいくつかの脳内領域においてグルタミン酸によるイノシトールリン酸脂質代謝の亢進作用が報告されているが、親和性および特異性の高いリガンドを欠くために中枢神経系における詳細な分布については不明であった。メタボトロピック型グルタミン酸受容体の分子の実体については、最初のサブタイプである mGluR 1 に続き現在までに 7 つのサブタイプの cDNA がクローニングされている。これらのうち従来から報告されていたイノシトールリン酸脂質の代謝を亢進させるメタボトロピック型グルタミン酸受容体サブタイプは mGluR 1 と mGluR 5 であり、本論文では mGluR 1 の cDNA を用いた in situ hybridization 法により mGluR 1 のメッセンジャー RNA のラット中枢神経系における分布を検索した。

mGluR 1 のメッセンジャー RNA は脳内の広い範囲において神経細胞に特異的に発現していた。最も強い発現は、小脳のプルキンエ細胞、嗅球の僧帽細胞と房飾細胞、および海馬、中隔外側部、視床、淡蒼球、脚内核、大細胞性視索前域核、黒質、蝸牛神経背側核の神経細胞に認められた。中等度の発現は、歯状回、線条体、カレハ島、乳頭体核、赤核、上丘、及び脳梁後回、帯状回、内嗅野の浅層などに認められた。ま

た mGluR 1 のメッセンジャー RNA は、生後に神経要素の発達に伴い漸増し、生後 2 週のラットにおいてほぼ成熟ラットと同様の発現パターンを示した。

これらの結果は mGluR 1 が従来より報告されていたグルタミン酸作動性神経線維の主な終止領域に多く発現していることを示している。これらの領域の多くではイオノトロピック型グルタミン酸受容体も豊富に存在する事が知られており、mGluR 1 はイオノトロピック型受容体と協同してグルタミン酸による神経伝達を担っていると考えられる。一方、メタボトロピック型グルタミン酸受容体の分布とイオノトロピック型グルタミン酸受容体の分布とが異なるパターンを示す領域もある。すなわち、大脳皮質ではイオノトロピック型受容体の方が、視床、淡蒼球、黒質などではメタボトロピック型受容体の方が豊富である。前者の領域ではメタボトロピック型受容体の他のサブタイプが存在が考えられ、後者の領域ではメタボトロピック型受容体が独自の役割を果たしている可能性が考えられる。

mGluR 1 のメッセンジャー RNA は、従来グルタミン酸によるイノシトールリン酸脂質の代謝亢進が報告されていたほとんどの領域において豊富に発現していた。しかし、生後発達の初期においては、従来の報告との間に乖離が認められ、この時期におけるメタボトロピック型受容体の他のサブタイプの存在が考えられた。

メタボトロピック型グルタミン酸受容体の生理的機能については不明な点が多いが、神経細胞の興奮性を亢進させることが海馬で知られているほか、海馬 CA 3 における長期増強現象や小脳における長期抑圧現象などのシナプス可塑性に関与していると考えられている。mGluR 1 はこれらの領域において豊富に発現しており、特に小脳プルキンエ細胞では最も強い発現が認められることから、長期抑圧現象に mGluR 1 が関係している可能性が高いと思われる。

### 論文審査の結果の要旨

この研究は、グルタミン酸作動性神経回路の形態学的解析の一環として、代謝調節型グルタミン酸受容体のうちで最も主要な mGluR 1 の分布を調べている。すなわち、mGluR 1 の cDNA を用い、in situ hybridization によって mGluR 1 のメッセンジャー mRNA の発現分布をラットの中樞神経系で検索している。

mGluR 1 は、生後 2 週のラットにおいて、成熟ラットとほぼ同様の発現パターンを示す。mGluR 1 の発現領域はイオン調節型グルタミン酸受容体のそれと一致するところが多いが、mGluR 1 独自の機能を反映して、両者の分布パターンが異なる領域もある。また、海馬 CA 3 や小脳プルキンエ細胞での mGluR 1 の強い発現は、mGluR 1 がシナプス伝導の長期増強現象や長期抑圧現象に深く関わる可能性を示唆するものである。

以上の研究はグルタミン酸作動性神経回路の解明に貢献し、医学的神経科学の発展に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 6 年 9 月 16 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。