

Title	Postsynaptic GABAB receptor signaling enhances LTD in mouse cerebellar Purkinje cells.
Author(s)	上窪, 裕二
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/49298
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏 名	かみ 上	くぼ 窪	ゆう 裕	じ 二
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)			
学 位 記 番 号	第 2 2 1 9 3 号			
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日			
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻			
学 位 論 文 名	Postsynaptic GABA _B receptor signaling enhances LTD in mouse cerebellar Purkinje cells. (シナプス後部に局在する GABA _B 受容体のシグナルは小脳プルキンエ細胞 LTD を増強する。)			
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 小 倉 明 彦 (副査) 教 授 村 上 富 士 夫 教 授 山 本 亘 彦 東 京 大 学 教 授 狩 野 方 伸			

論 文 内 容 の 要 旨

In the cerebellum, Purkinje cells receive excitatory inputs from parallel fibers, ascending axons of granule cells and climbing fibers which originate from the inferior olive. Long-term depression (LTD) of the efficacy of excitatory transmission at cerebellar parallel fiber-Purkinje cell synapses is a form of synaptic plasticity crucial for cerebellar motor learning. Around the postsynaptic membrane of these synapses, B-type γ -aminobutyric acid receptor (GABA_BR), a G_{i/o} protein-coupled receptor for the inhibitory transmitter GABA, is concentrated and closely associated with type-1 metabotropic glutamate receptors (mGluR1) whose signaling is a key factor for inducing LTD. However, little is known about the physiological role the GABA_BRs have at parallel fiber-Purkinje cell synapses. I found that in cultured Purkinje cells, GABA_BR activation enhanced LTD of a glutamate-evoked current (LTD_{glu}), increasing the magnitude of depression. It has been reported that parallel fiber-Purkinje cell synapses receive a micromolar level of GABA spilt over from the synaptic terminals of the neighboring GABAergic interneurons. This level of GABA was able to enhance LTD_{glu}. Pharmacological analyses revealed that the β γ subunits but not the α subunit of G_{i/o} protein mediated GABA_BR-mediated LTD_{glu} enhancement. G_{i/o} protein activation was sufficient to enhance LTD_{glu}. In this respect, LTD_{glu} enhancement is clearly distinguished from the previously reported GABA_BR-mediated augmentation of an mGluR1-coupled slow excitatory postsynaptic potential. GABA_BR agonist, baclofen application for only the induction period of LTD_{glu} was sufficient to enhance LTD_{glu}, suggesting that GABA_BR signaling may modulate mechanisms underlying LTD_{glu} induction. Baclofen augmented mGluR1-coupled Ca²⁺ release from the intracellular stores in a G_{i/o} protein-dependent manner. Therefore, GABA_BR-mediated LTD_{glu} enhancement is likely to result from augmentation of mGluR1 signaling. Furthermore, pharmacological inhibition of GABA_BR reduced the magnitude of LTD at parallel fiber-Purkinje cell synapses in cerebellar slices. These findings demonstrate a novel mechanism that would facilitate cerebellar motor learning.

論文審査の結果の要旨

小脳皮質の平行線維—プルキンエ細胞間のシナプス可塑性（活動履歴による伝達効率調節）は、運動学習の細胞基盤と考えられている。その調節現象のうち、長期抑圧（LTD）については、多くの研究が蓄積されてきたが、プルキンエ細胞の樹状突起棘に、代謝型 γ -アミノ酪酸受容体（GABA_BR）と1型代謝型グルタミン酸受容体（mGluR1）とが共局在することの生理的な意義は未解明だった。

上窪裕二君は、LTD誘発刺激時にGABA_B受容体が活性化されると、同受容体と共役するG_{i/o}タンパク質の $\beta\gamma$ -サブユニットが、ホスホリパーゼCを標的分子として、LTDの誘導に第一義的に必要なmGluR1のシグナルを協調的に増強し、その結果LTDが強化されることを明らかにした。この研究は、細胞培養技術、電気生理学測定、阻害剤の薬理学手法、蛋白質の細胞内微小注射法、免疫細胞化学染色法等のさまざまな手法を適切に組み合わせて行われた巧妙なもので、シナプス可塑性研究における一つの謎の解決であり、大きな成果といえる。

よって本論文は、博士（理学）の学位論文として十分な価値のあるものと認める。