

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2185 号

G protein-coupled glutamate and GABA receptors form complexes and mutually modulate their signals

G タンパク質共役型のグルタミン酸受容体と GABA 受容体は複合体を形成し、相互にシグナル調節を行う

坂入 伯駿 (さかいり はくしゅん)

博士 (医学)

論文内容の要旨

G タンパク質共役型受容体(GPCR)は、細胞内シグナル伝達カスケードの起点となる重要なタンパク質ファミリーである。それぞれの GPCR は単独で機能すると考えられてきたが、近年の研究において、異なる GPCR 同士が相互作用を行い互いの機能を調節することが示唆されている。GABAB 受容体(GBR)と 1 型代謝型グルタミン酸受容体(mGluR1)は、それぞれ抑制性・興奮性の主要な神経伝達物質である GABA 及びグルタミン酸を受容する GPCR である。GBR は Gi タンパク質と共役し、cAMP 産生の阻害を介して抑制的な作用を持つ。mGluR1 は Gq タンパク質と共役し、特に小脳のプルキンエ細胞において細胞内カルシウム濃度の上昇を介して神経可塑性に寄与することが知られている。我々のグループは以前に、小脳プルキンエ細胞におけるこれら 2 種の GPCR が相互作用する可能性について報告した。申請者は、安定発現細胞株とラット小脳を用いて GBR-mGluR1 間の相互作用の詳細を検討した。ラット小脳やモデル細胞を用いた免疫共沈により、GBR と mGluR1 が相互に共沈した。また、全反射顕微鏡観察により、GBR と mGluR1 が細胞表面において共局在していることを確認した。さらに、カルシウムイメージングやホモジニアス細胞内 cAMP アッセイによって、mGluR1 のシグナルが GBR の活性化により増強されること、一方で GBR のシグナルは mGluR1 の活性化により抑制されることを示した。これらの結果により、GBR と mGluR1 が異種複合体を形成し、互いの機能を調節する可能性が示された。