

## 博士論文要旨

### 認知・感情制御機構におけるジアシルグリセロールキナーゼβ (DGKβ)の分子生物学的並びに行動薬理学的研究

掛札 賢一

ジアシルグリセロールキナーゼ (diacylglycerol kinase: DGK)は、ジアシルグリセロールをリン酸化することでフォスファチジン酸を産生する酵素である。現在、哺乳類においては10種のDGKサブタイプ ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\eta$ 、 $\kappa$ 、 $\epsilon$ 、 $\zeta$ 、 $\iota$ 、 $\theta$ )が見出されている。DGK $\beta$ は、主に脳内の神経細胞表面や細胞骨格に発現しているDGKサブタイプで、特に嗅球、皮質、線条体、海馬などの領域で発現が顕著である。DGK $\beta$ は、海馬神経細胞において樹状突起の成熟に関与することが報告されており、また一部の双極性障害患者においてDGK $\beta$ のC末端側が欠損したスプライスバリエントが確認されるなど、高次脳機能の発達にとって重要な分子であり、精神疾患等の病態に関与する可能性が示唆されている。本研究ではDGK $\beta$ 欠損マウスを作製し、その表現型を免疫組織学的に解析することで、DGK $\beta$ のスパイン形成に対する作用を評価した。また海馬長期増強(long-term potentiation: LTP)の測定など、電気生理学的解析および認知記憶能力や双極性障害と関連のある行動解析を実施することで、DGK $\beta$ の欠損が高次脳機能に及ぼす影響並びに双極性障害との関連を検討した。

#### 1. スパイン形成におけるDGK $\beta$ の役割

DGK $\beta$ 欠損マウスは皮質、海馬および線条体において、スパイン形成に異常を呈していた。DGK $\beta$ 欠損マウスの海馬由来の初代培養細胞において、突起の分岐数およびスパイン数が減少していた。その減少はDGK $\beta$ の強制発現によって回復した。DGK $\beta$ 欠損マウスの線条体において、Gaq/11とTARP 8の発現が低下していた。またDGK $\beta$

は、触媒領域を含む C 末側の領域において、GluA2 と相互作用していた。

## 2. 認知機能制御における DGK $\beta$ の役割

DGK $\beta$  欠損マウスは、学習記憶障害を呈し、海馬 CA1 領域における LTP が低下していることを見出した。また NMDA 受容体 NR2 サブユニットの発現量は、DGK $\beta$  欠損マウスの皮質において上昇し、海馬において減少していた。DGK $\beta$  欠損マウスの作業記憶障害は、アルツハイマー病治療薬であるメマンチンにより改善した。

## 3. 感情機能制御における DGK $\beta$ の役割

DGK $\beta$  欠損マウスは精神疾患との関連を評価する行動試験において、過活動、不安状態の低下、抑うつ状態の低下等の双極性障害の躁状態や注意欠陥多動性障害のモデルマウスと類似した行動異常を呈した。これらの行動異常は双極性障害治療薬であるリチウムによって改善し、その作用機序の一部に Akt および GSK3 $\beta$  シグナルの関与が示唆された。

以上、本研究では、DGK $\beta$  がスパイン形成に必須のタンパク質であり、認知機能制御や感情機能制御等の高次脳機能に重要な役割を果たしていることを明らかにした。今後 DGK $\beta$  欠損マウスを用いることで、DGK $\beta$  の脳内における役割の詳細な検討および双極性障害や注意欠陥多動性障害等の複数の疾患にまたがる治療薬開発への貢献が期待できる。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	掛札 賢一 ( 茨城県 )
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 6 9 号
学位授与年月日	平成 2 9 年 9 月 2 5 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	認知・感情制御機構におけるジアシルグリセロールキナーゼ $\beta$ (DGK $\beta$ ) の分子生物学的並びに行動薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 稲垣 直樹
	(副査) 北市 清幸
	(副査) 塩田 倫史

本論文はジアシルグリセロールキナーゼ  $\beta$  (DGK  $\beta$ ) が神経細胞の成熟や機能に及ぼす影響を、DGK  $\beta$  欠損マウスを作製し、それらを分子生物学的および行動薬理学的な手法を用いて検討した成績をまとめたものである。

海馬初代神経細胞を用いた検討では、DGK  $\beta$  がスパインの形成、成熟に必須であることを明らかにした。DGK  $\beta$  欠損マウスはスパイン形成異常、長期増強の維持および学習記憶行動に異常を呈するなど認知機能障害の表現型を示した。NMDA 受容体 NR2 サブユニットの発現量は、DGK  $\beta$  欠損マウスの皮質において上昇し、海馬において減少していた。DGK  $\beta$  欠損マウスの作業記憶障害は、メマンチンにより改善した。DGK  $\beta$  欠損マウスは過活動、不安状態の低下、抑うつ状態の低下等の双極性障害の躁状態様の行動異常を示し、それらの一部は双極性障害治療薬リチウムの投与によって改善し、その作用機序の一部に Akt および GSK3  $\beta$  シグナルが関与することを明らかにした。

以上、本研究では DGK  $\beta$  がスパイン形成を介し、認知機能制御や感情機能制御等の高次脳機能に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また DGK  $\beta$  欠損マウスを用いた研究が、精神疾患の病態解明に有用であり、その治療薬開発に貢献し得る可能性を示唆しており、博士(薬学)論文として価値あるものと認める。