

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 有吉 哲郎

本研究はシナプス分子 **Munc13-1** の中の機能未知領域が有する機能を明らかにするため、シナプスの **Munc13-1** を部分欠失変異体に置き換え、グルタミン酸イメージング技術による開口放出の評価と超解像イメージング技術による微細構造の評価を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 251 から 320 番目のアミノ酸残基を欠失した変異体に神経細胞の **Munc13-1** を置き換えたところ、興奮性シナプス前終末からのグルタミン酸放出量が減少していることが蛍光グルタミン酸イメージングによって明らかとなった。
2. 蛍光グルタミン酸イメージングを用いて各シナプスの即時放出可能な小胞数と放出確率を評価したところ、野生型 **Munc13-1** を発現するシナプスに比べ変異体に置き換えたシナプスでは即時放出可能な小胞数が減少していることが分かった。一方で放出確率については野生型と変異体で差がなかった。
3. シナプスにおける **Munc13-1** の微細構造を **STORM** を用いた超解像イメージングによって観察したところ、変異体ではアクティブゾーン内部に見られるナノクラスター数が野生型に比べ少ないことが分かった。また、変異体ではシナプス内のアクティブゾーンではない場所に多く局在することが分かった。
4. 非神経細胞である **COS-7** 細胞において **Munc13-1** は 251 から 320 番目のアミノ酸残基依存的に集合体を形成した。**COS-7** 細胞では **Munc13-1** と相互作用することが知られている分子は発現していないことから、**Munc13-1** は自己相互作用する性質を持つことが示唆された。

以上、本論文では **Munc13-1** の 251 から 320 番目のアミノ酸残基がアクティブゾーンにおけるナノクラスター構造の維持と即時放出可能な小胞数の維持に重要な役割を担っていることを明らかにした。本研究はこれまで機能不明であった **Munc13-1** 分子内の領域が担う機能を明らかにしており、神経伝達物質の開口放出機構の解明において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。