

平成 26 年 11 月 6 日

記憶に関係する新たな分子メカニズムを解明

シナプス可塑性とは神経活動に依存して、化学的または電気的な信号伝達の効率を長期的に変える能力であり、特に海馬神経細胞は様々な記憶の形成に関与していると考えられています。シナプス可塑性を変化させる脳内物質として脳由来神経成長因子(BDNF)や NMDA 受容体が重要であることが知られていましたが、これらの分子を結びつける細胞内機構は不明でした。

今回、名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)医療薬学・医学部附属病院薬剤部の山田清文(やまだきよふみ)教授、永井拓(ながいたく)准教授及び中井剛(なかいつよし)らのグループは、同研究科分子病理学・腫瘍病理学の高橋雅英(たかはしまさひで)教授、メカノバイオロジー・ラボの曾我部正博特任教授(そかべまさひろ)らの研究グループとの共同研究により、記憶に関わる新たな分子として Girdin を同定しました。海馬由来初代培養神経細胞を BDNF で刺激すると Girdin のリン酸化が亢進し、その下流で NMDA 受容体の活性化をもたらすことを発見しました。さらに、リン酸化 Girdin が欠失した遺伝子変異マウスを用いて Girdin のリン酸化がシナプスの構造的及び機能的な修飾と長期記憶の形成に関与していることを示しました。記憶は認知症や統合失調症などの神経精神疾患で認められる認知障害に関わっており、本研究成果は神経精神疾患に認められる記憶障害の病態解明だけではなく、新規の治療薬や診断方法の開発に役立つことが期待されます。

本研究成果は、北米神経科学会誌「The Journal of Neuroscience」(米国東部時間 2014 年 11 月 5 日付の電子版)に掲載されました。

プレスリリース

タイトル

記憶に関係する新たな分子メカニズムを解明

ポイント

- 記憶に関わる新たな分子として Girdin を同定しました。
- 神経活動依存的な Girdin のリン酸化が海馬の記憶形成となるシナプス可塑性に極めて重要であることを発見しました。
- 本研究成果は神経精神疾患に認められる記憶障害の解明に役立つと考えられます。

要旨

シナプス可塑性とは神経活動に依存して、化学的または電気的な信号伝達の効率を長期的に変える能力であり、特に海馬神経細胞は様々な記憶の形成に関与していると考えられています。シナプス可塑性を変化させる脳内物質として脳由来神経成長因子（BDNF）や NMDA 受容体が重要であることが知られていましたが、これらの分子を結びつける細胞内機構は不明でした。

今回、名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）医療薬学・医学部附属病院薬剤部の山田清文（やまだきよふみ）教授、永井拓（ながいたく）准教授及び中井剛（なかいつよし）らのグループは、同研究科分子病理学・腫瘍病理学の高橋雅英（たかはしまさひで）教授、メカノバイオロジー・ラボの曾我部正博特任教授（そかべまさひろ）らの研究グループとの共同研究により、記憶に関わる新たな分子として Girdin を同定しました。海馬由来初代培養神経細胞を BDNF で刺激すると Girdin のリン酸化が亢進し、その下流で NMDA 受容体の活性化をもたらすことを発見しました。さらに、リン酸化 Girdin が欠失した遺伝子変異マウスを用いて Girdin のリン酸化がシナプスの構造的及び機能的な修飾と長期記憶の形成に関与していることを示しました。記憶は認知症や統合失調症などの神経精神疾患で認められる認知障害に関わっており、本研究成果は神経精神疾患に認められる記憶障害の病態解明だけでなく、新規の治療薬や診断方法の開発に役立つことが期待されます。

本研究成果は、北米神経科学会誌「The Journal of Neuroscience」（米国東部時間 2014 年 11 月 5 日付の電子版）に掲載されました。

1. 背景

海馬神経細胞におけるシナプス可塑性は様々な記憶の形成に関与していると考えられています。これまでの研究により、海馬のシナプス可塑性に関与するシグナル伝達として BDNF/TrkB/Akt 経路が重要であることが報告されていますが、リン酸化酵素である Akt がどのように活動依存的な神経可塑性を制御しているかは不明でした。過去の研究で Girdin が Akt の基質となることが明らかとなっていますが、脳内におけるリン酸化 Girdin の役割については未解明でした。

2. 研究成果

今回、研究グループは Girdin が記憶に関わる新たな分子であることを同定しました。海馬培養神経細胞を BDNF で刺激すると Girdin のリン酸化が亢進することを発見しました。また、リン酸化 Girdin を欠失した遺伝子改変マウスでは未熟なシナプスの形成や電気的な伝達効率を伴う可塑性の減少及び長期記憶の障害が観察されました。さらに、Girdin は NMDA 受容体及び Src と複合体を形成し細胞の興奮性に関与することがわかりました。したがって、BDNF/TrkB/Akt シグナルによる Girdin のリン酸化は、NMDA 受容体の活性化を介して海馬のシナプス可塑性の維持と長期記憶形成を担っている重要な分子であることを明らかにしました（図）。

3. 今後の展開

認知症、統合失調症や発達障害などの神経精神疾患で認められる認知障害は日常生活に支障をきたす重要な症状です。本研究結果はこれら神経精神疾患に認められる記憶障害の病態解明だけではなく、新規の治療薬や診断方法の開発に役立つことが期待されます。

4. 発表雑誌：

Tsuyoshi Nakai, Taku Nagai, Motoki Tanaka, Norimichi Itoh, Naoya Asai, Atsushi Enomoto, Masato Asai, Shinnosuke Yamada, Ali Bin Saifullah, Masahiro Sokabe, Masahide Takahashi, Kiyofumi Yamada. Girdin phosphorylation is crucial for synaptic plasticity and memory: a potential role in the interaction of BDNF/TrkB/Akt signaling with NMDA receptor. The Journal of Neuroscience (2014 年 11 月 5 日付の電子版)

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical_en/res/ResearchTopics/girdin_20141106en.pdf

ポストシナプス

