

「脳内のマリファナ類似物質が‘慣れ’をコントロール」

1. 発表者： 狩野 方伸（東京大学大学院医学系研究科 機能生物学講座 神経生理学分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆成果：脳内のマリファナ類似物質（内因性カンナビノイド）の一種である2-アラキドノイルグリセロール（2-AG）が、最も単純な学習である匂いや環境への‘慣れ（馴化）’を制御するメカニズムを明らかにした。
- ◆新規性：2-AG は神経細胞の興奮性を低下させ、神経細胞間の情報伝達の長期的な変化を抑制することで馴化を遅らせることが明らかとなった。
- ◆社会的意義／将来の展望：カンナビノイド受容体を介したシグナルは統合失調症や自閉症、依存症といった精神疾患との関連が報告されており、これらの疾患における学習、適応能力の障害に対する理解に新しい切り口を提供した。

3. 発表概要：

刺激や環境に対する‘慣れ（馴化）’は最も単純な学習であり、統合失調症や自閉症などの様々な精神疾患において障害されることが報告されている。

今回、東京大学大学院医学系研究科の菅谷佑樹助教と狩野方伸教授らは、内因性カンナビノイドと呼ばれる脳内の大麻様物質の一種である2-アラキドノイルグリセロール（2-AG）が匂いや空間に対する馴化を制御するメカニズムを明らかにした。

2-AGの合成が低下するように遺伝子改変されたマウスは匂いや空間に早く馴化し、神経細胞間の情報伝達が増強されやすくなっていた。さらに、遺伝子改変マウスの馴化と神経細胞間の情報伝達の間関係を調べたところ、2-AGが海馬歯状回の興奮性を低下させシナプス伝達の変化を抑えることで馴化を遅延させるというメカニズムが明らかになった。

内因性カンナビノイドは統合失調症や自閉症、依存症との関連が示唆されている。最も単純な学習である‘慣れ’に関してマウスで見出された本研究の成果は、これらの精神疾患の学習・適応能力の理解につながる可能性があると考えられる。

本研究は文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また科学研究費補助金の助成を受けて行われた。

4. 発表内容：

①研究の背景・先行研究における問題点

マリファナに含まれるカンナビノイドと呼ばれる精神作用物質は、生体内のカンナビノイド受容体という蛋白質に結合してその作用を発揮する。マリファナの吸引が依存を引き起こし、統合失調症の発症リスクを高めることは広く知られており、カンナビノイド受容体を介した生体内シグナルと依存症や統合失調症の病態との関連が精力的に研究されている。生体内でもカンナビノイド受容体の活性化を引き起こす物質が産生されており、内因性カンナビノイドと呼ばれている。内因性カンナビノイドは神経細胞の活動が高くなった時に作られ、他の神経細胞から入ってくる情報の強さを調節する逆行性シナプス伝達物質として知られている。脳内にお

ける主な内因性カンナビノイドは2アラキドノイルグリセロール (2-AG) とアナンダマイドの2種類があり、これらの内因性カンナビノイドの脳機能における役割の一つとして、記憶・学習能力の低下作用が報告されている。環境に対する慣れ (馴化) は最も単純な学習であり、これまで内因性カンナビノイドにより馴化が遅くなることが報告されていたが、どちらの内因性カンナビノイドがどのようなメカニズムで馴化を低下させているのかは明らかになっていなかった。

②研究内容 (具体的な手法など詳細)

内因性カンナビノイド 2-AG の産生酵素であるジアシルグリセロールリパーゼ α (DGL α) を欠損した遺伝子改変動物 (DGL α ノックアウトマウス) やカンナビノイド受容体の阻害薬を投与した野生型マウスを用いて実験を行った。DGL α ノックアウトマウスは野生型マウスと比べて匂い刺激や空間に対する馴化が有意に促進されていた。新しいケージに入れる 30 分前に、カンナビノイド受容体の阻害薬を投与したマウスにおいても、阻害薬非投与マウスと比較して、新しいケージ (空間) に対する馴化が有意に促進していた。これらの結果は、新規の匂いに曝されたり、新しい空間に置かれたりした時に 2-AG が産生され、馴化を抑制していることを示唆する。馴化は海馬歯状回 (注1) という脳領域が関連している学習であることから、マウスの海馬歯状回とその入力神経線維に記録用電極と刺激用電極を植え込み、マウスが自由に行動している状態で入力線維を刺激し、海馬歯状回の反応を記録した。2 連発の刺激を与え 1 発目の刺激と 2 発目の刺激に対する反応を比較したところ、野生型マウスでは 2 発目の刺激の際に細胞集団の活動が抑制されるが、DGL α ノックアウトマウスでは抑制の程度が有意に低下していた。この結果は、野生型マウスでは 2-AG が海馬歯状回の神経回路の興奮性を抑えているが、DGL α ノックアウトマウスでは海馬歯状回の神経回路の興奮性が高まっていることを示している。神経回路の興奮性が高まると、シナプスを介した情報伝達が長期的な変化を起こしやすくなることが報告されている。そこで、自由行動下のマウスにおいてシータ波刺激 (注2) とよばれる刺激パターンを用いて海馬歯状回への入力線維を刺激し、シナプス伝達の長期的な増強を引き起こしたところ、DGL α ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して増強の程度が有意に大きくなっていった。この結果から、DGL α ノックアウトマウスにおける馴化の促進と海馬歯状回のシナプス伝達の増強が関連している可能性が考えられた。これまでの研究で、シナプス伝達の長期的な増強を学習前に引き起こしておくことで、情報を記録する余地が減ることで、新たな学習が障害されることが報告されている。そこで、馴化刺激をマウスに与える前にシータ波刺激を与え、シナプス伝達の長期的な増強がこれ以上起きない状態で行動実験を行った。その結果、野生型のマウスではシータ波刺激を与えた群と与えない群で馴化の速度に有意な変化は認められなかったが、DGL α ノックアウトマウスではシータ波刺激を加えた群で馴化が有意に遅延した。この結果は、DGL α ノックアウトマウスの馴化の促進には海馬歯状回のシナプス伝達の増強が必要であることを示しており、内因性カンナビノイドの 2-AG が海馬歯状回の興奮性を低下させシナプス伝達の変化を抑えることで馴化を遅延させていることを示唆する (添付資料)。

③社会的意義・今後の予定 など

マリファナの吸引は、統合失調症の発症リスクを高めることが報告されており、また内因性カンナビノイドと依存症との関連はよく知られている。さらに、最近では一部の自閉症の原因と考えられているタンパク質と内因性カンナビノイド産生酵素の相互作用も報告されており、自閉症の病態との関連も注目されている。統合失調症や自閉症では環境への適応を含めた広い

意味での学習が障害されており、本研究で見出された内因性カンナビノイド 2-AG と学習の関連は、あくまでマウスにおける現状ではあるが、今後モデル動物やヒトでの研究がより進むことにより、統合失調症や発達障害の病因の理解につながることを期待される。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「The Journal of Neuroscience」 (2013年2月20日号)

論文タイトル：The Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol Negatively Regulates Habituation by Suppressing Excitatory Recurrent Network Activity and Reducing Long-Term Potentiation in the Dentate Gyrus

著者：Yuki Sugaya, Barbara Cagniard, Maya Yamazaki, Kenji Sakimura, Masanobu Kano

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ>

東京大学大学院医学系研究科 神経生理学分野 教授 狩野 方伸

TEL：03-5841-3538/FAX：03-5802-3315

Email: mkano-tky@m.u-tokyo.ac.jp

<文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラムについてのお問い合わせ>

脳科学研究戦略推進プログラム 事務局

担当：大塩

TEL：03-5282-5145/FAX：03-5282-5146

E-mail: srpbs@nips.ac.jp

7. 用語解説：

(注1)

海馬歯状回：海馬は大脳辺縁系とよばれる脳領域の一部で、記憶、学習の際に重要な役割を果たしている。海馬の内部構造は神経細胞の並び方から、歯状回とアンモン角に区別でき、海馬への入力線維は主に歯状回に入力する。

(注2)

シータ波刺激：海馬への入力線維を 5Hz で繰り返し刺激する刺激方法。覚醒動物の海馬からは、シータ波と呼ばれる 5~10Hz のリズムを持った脳波が測定されることから、動物の脳内で起きている生理的な入力刺激に近いと考えられている。

8. 添付資料：

