

脳で記憶を支える『受容体輸送の脱線防止機構』を解明

1. 発表者：

廣川 信隆（東京大学大学院医学系研究科 分子構造・動態・病態学寄付講座 特任教授）
武井 陽介（東京大学大学院医学系研究科 細胞生物学分野 准教授（研究当時）／現：筑波大学 医学医療系 解剖学・神経科学 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆脳のなかで記憶が安定してつくられるための仕組みを解明しました。
- ◆記憶をつくるために必要な受容体が必要な場所に集められる新しい仕組みを明らかにしたものです。
- ◆記憶形成や学習にかかわる脳の機能解明と、一部の精神神経疾患の治療法の開発が期待されます。

3. 発表概要：

東京大学大学院医学系研究科の廣川信隆特任教授、吉川弥生医師、筑波大学医学医療系の武井陽介教授らの研究グループは、脳で記憶を支える『受容体輸送の脱線防止機構』をはじめて明らかにしました。

NMDA型グルタミン酸受容体^(注1)は、グルタミン酸^(注2)に結合してはたらく受容体であり、動物の記憶や学習に深くかかわりを持つことが知られています。脳のなかで記憶がつくられるためには、このNMDA型グルタミン酸受容体があらかじめシナプス^(注3)に輸送されて集められている必要があります。

本研究グループは、MAP1A という分子が、シナプスへ輸送される途中の NMDA 型グルタミン酸受容体を微小管^(注4)につなぎ、安定化することでレールからの『脱線』を防ぎ、輸送の効率化と安定性の向上に役立っていることをつきとめました。MAP1A を欠いたマウスの神経細胞では、NMDA 型グルタミン酸受容体がシナプスへうまく運ばれず、その結果としてマウスの記憶能力は著しく損なわれていました。

MAP1Aは人間の脳にも存在します。今回の発見は、記憶や学習のような重要な脳の機能がどのように支えられているのか理解するための新しい鍵になるとともに、認知症や統合失調症^(注5)などNMDA型グルタミン酸受容体機能とかわりの深い精神神経疾患の治療法の開発への貢献が期待されます。

4. 発表内容：

<研究の背景>

脳が働くとき、神経細胞どうしの情報のやりとりはシナプスで行われます。神経細胞が興奮すると、シナプスでの情報伝達に変化し、その変化が記憶として残ります。この時に主役として働くのが NMDA 型グルタミン酸受容体です。この受容体は、KIF17 という分子モーター^(注6)によって微小管というレールの上を運ばれ、シナプスに到達します(図1、A 輸送中)。神経伝達と記憶の蓄積が効率よく行われるためには、NMDA 型グルタミン酸受容体の輸送が正しく正確に行われる必要があります。しかし、これまでこの輸送のサポートがどのように行われ、輸送の安定性が確保されているかについては、全くわかっていませんでした。

<研究内容>

細胞内輸送のレールである微小管には、MAPs（微小管関連蛋白、Microtubule-associated Proteins）という一連の分子群が結合しています。本研究グループは、MAPsのなかでこれまで機能が不明だった MAP1A という分子に注目して研究をすすめました。MAP1A は微小管に結合する一方で、PSD-93 という分子を介して NMDA 受容体に結合します(図 1、B 繫留中)。NMDA 型グルタミン酸受容体は、微小管の上を、『輸送中』と『繫留中』のふたつの状態を行き来しながらシナプスへと運ばれていきます(図 1)。MAP1A と PSD-93 による繫留があるので、受容体は分子モーターで運ばれていない時でも微小管の近くに安定した状態をつなぎ止められています。MAP1A が脳内で働かない MAP1A ノックアウトマウスを新しく作製して神経細胞を調べたところ、輸送中の NMDA 型グルタミン酸受容体が微小管から脱線してしまい、その結果、シナプスに到達する受容体の数がたいへん少なくなっていることがわかりました(図 2)。MAP1A のない神経細胞では、記憶の形成や消去に必要な長期増強(LTP)や長期抑圧(LTD)^(注7)といった現象が起こりにくく、MAP1A ノックアウトマウスは自分の置かれた状況や見たものを記憶することが非常に苦手であることもわかりました。

本研究結果から、神経細胞の中では、輸送のレール(微小管)に脱線を防ぐしくみ(MAP1A と PSD-93)が備わっており、NMDA 型グルタミン酸受容体を確実に輸送していることがわかりました。このような生来のサポートシステムのおかげで、動物は生存繁殖に必要な記憶のメカニズムを守ることができるものと思われれます。

<社会的意義・今後の展開>

NMDA 型グルタミン酸受容体の輸送は、記憶や学習のような脳の機能を支える基本的なシステムですが、最近では統合失調症の患者さんの脳に受容体輸送の異常が見つかるなど、精神神経疾患との関わりも深いことがわかってきました。従って、今回明らかになった受容体輸送サポートシステムに働きかける薬物や遺伝子治療の開発により、記憶障害や統合失調症の新しい治療戦略が生まれることが期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金・特別推進研究及び日本医療研究開発機構(AMED)の「脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」(平成27年度に文部科学省より移管)の支援を受けて行ったものです。

5. 発表雑誌:

雑誌名: 「The Journal of Neuroscience」(2015年11月25日)

論文タイトル: Defects in synaptic plasticity, reduced NMDA-receptor transport, and instability of PSD proteins in mice lacking microtubule-associated protein 1A (MAP1A).

著者: Yosuke Takei, Yayoi S. Kikkawa, Nafiseh Atapour, Takao K. Hensch, Nobutaka Hirokawa*

DOI 番号: 10.1523/JNEUROSCI.2671-15.2015

6. 問い合わせ先:

東京大学大学院医学系研究科 分子構造・動態・病態学寄付講座

特任教授 廣川 信隆 (ひろかわ のぶたか)

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

E-mail: hirokawa@m.u-tokyo.ac.jp

Tel: 03-5841-3336

筑波大学 医学医療系 解剖学・神経科学
教授 武井 陽介 (たけい ようすけ)
〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1
E-mail: ytakei@md.tsukuba.ac.jp
Tel: 029-853-3100

7. 用語解説：

注1) NMDA 型グルタミン酸受容体

神経細胞が強く活性化された時にのみ細胞内にカルシウムを流入させ、シナプス可塑性をひきおこす受容体。記憶・学習に必須。

注2) グルタミン

グルタミン酸受容体に結合することにより神経伝達を行う物質

注3) シナプス

神経細胞同士をつなぎ、神経伝達を行う場所。

注4) 微小管

微小管は細胞骨格のひとつ。チューブリンというタンパク質が重合することによりできる長い管状のチューブ。分子モーターによる細胞内輸送のレールになる。

注5) 統合失調症

精神の機能障害のひとつで、幻覚、妄想、意欲低下、感情の平板化などの症状により特徴づけられ、多くの場合社会的機能の低下をひきおこす。

注6) 分子モーター

ATP(アデノシン三リン酸)を加水分解し、そのエネルギーを利用して微小管の上などで細胞内輸送をする酵素群。

注7) 長期増強(LTP)や長期抑圧 (LTD)

神経伝達の伝達効率が長期にわたり変化する現象で、記憶の形成・消去などの基礎になる現象であると考えられている。

8. 添付資料：

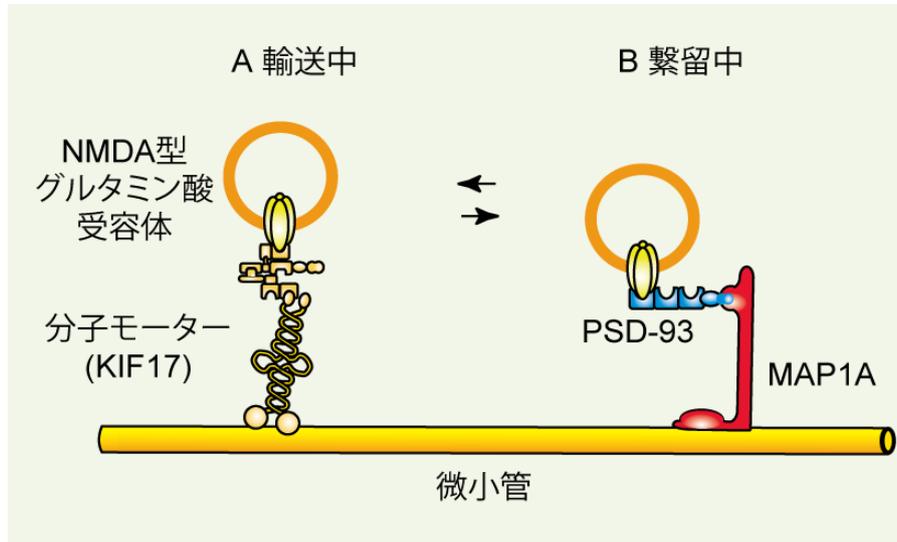


図1 分子モーターで輸送中の NMDA 型グルタミン酸受容体と、MAP1A, PSD-93 で繫留中の NMDA 型グルタミン酸受容体

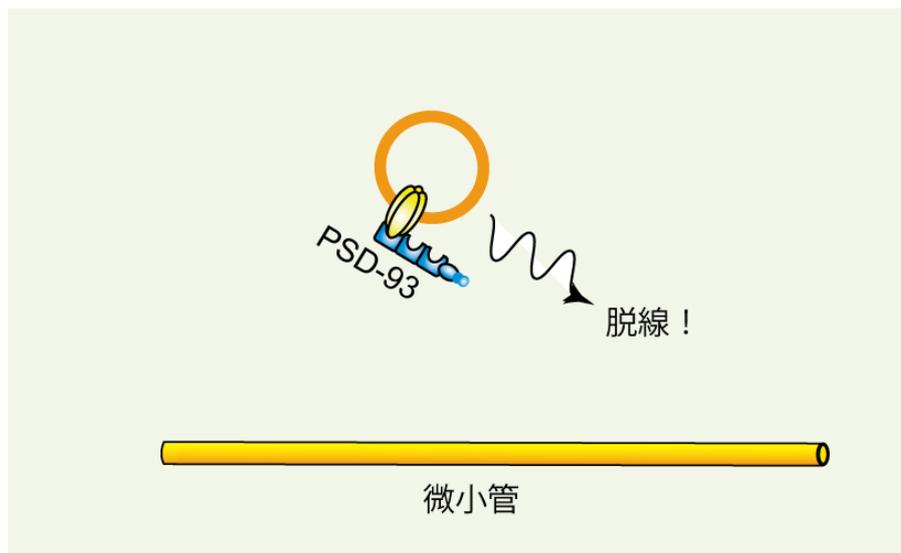


図2 MAP1A のない神経細胞。NMDA 型グルタミン酸受容体は微小管からはずれ脱線してしまう。