

遺伝子制御による選択的シナプス強化・除去機構

(研究期間：第 期 平成12年～14年)

研究代表者：狩野 方伸 (金沢大学大学院医学系研究科)

研究課題の概要

本課題は「長期記憶の形成・消去」および「機能的神経回路形成」の基礎である活動依存的、永続的かつ入力特異的なシナプス強化および除去の機構を明らかにすることを目的としている。この目的のために「成熟海馬での長期増強、抑圧現象」および「発達期小脳における登上線維シナプスの除去現象」を取り上げ、これらのシナプスの永続的变化に關与する遺伝子群を同定し、それらが、どのようなシグナル系や接着タンパク質・足場タンパク質・細胞骨格タンパク質などを介して、特定のシナプスの構造や機能を選択的に変化させているのかを明らかにする。またシナプス強化・除去に關わる分子の遺伝子改変動物を作製し、その機能的意義を検証する。

(1) 総 評

シナプス可塑性は記憶・学習メカニズムの基礎であり、この分子機構の解明は科学的にも社会的にもインパクトの高い研究である。このような研究分野で各リエゾン研究者が世界的に評価される論文を発表していることは、各研究が世界的にも高い水準あることを意味し、科学的価値は高い。

このグループでは小脳登上線維と海馬シナプスをモデルとして研究を進めているが、もっと一般的な脳の機能的柔軟性を生み出すメカニズムの解明に繋がる可能性を秘めており、興味深い研究である。また、アルツハイマー病などをターゲットとした治療薬開発の観点や、臨臨床的・社会的側面として脳の育み方や記憶障害研究への応用へ繋がる礎を期待するものである。

< 総合評価： a >

以下の4つ項目を解明することを 期の具体的目標に掲げているので、その目標達成に向け、各研究グループの融合的研究の強化や方策の具体化が望まれる。

選択的シナプス強化、除去に伴い発現する遺伝子の構造と機能を明らかにする。

シナプス活動に依存して形成される「シナプスタグ」の分子実体を明らかにする。

新規発現遺伝子産物のシナプス選択的な集積機構を明らかにする。

シナプス構造や機能のシナプス選択的な改変機構を明らかにする。

第 期で各研究者は個々の分野で成果を上げているが、グループ全体として統合的な力を発揮するに至っていない。第 期の計画は、このままでは第 期の欠点を克服できない。単に共同研究を密にするのみでなく、重要であるが故に競争の激しいこの分野で、グループの力を結集して、鍵となるような独自の成果を世界に発信できる道筋が見える計画に高める必要がある。

< 今後の進め方： b >

(2) 評価結果

シナプス形成、強化に伴う遺伝子発現と遺伝子産物の選択的配置に関する研究

アクチビンシグナルが LTP の持続や記憶の保持に重要であることを明らかにしたことは、従来分化誘導因子としての働きのみが知られていたアクチビンの新たな機能の発見として重要であるだけでなく、長期記憶の保持機構の解明につながる成果としても科学的価値が大きい。また、発達期小脳の選択的シナプス除去に關与す

る遺伝子候補を複数取得し、選択的シナプス除去の分子機構の解明の手がかりを得たことは、解析が難しい中枢神経系の回路網形成の分子機構の解明につながる成果として、評価できる。

シナプスの選択的除去機構に関する研究

末梢神経系と中枢神経系ではシナプスの構成要素に大きな違いがあるため、本研究によって、中枢における活動依存的シナプス除去の関与する分子機構の一端明らかにされたことは評価される。

シナプス選択的強化に伴う代謝型グルタミン酸受容体シグナル系の役割に関する研究

シナプス伝達の可塑性機構の基本原理を追及するという点で大きな科学的価値があると考えられる。また、選択的シナプス強化機構についても細胞内シグナル伝達機構や細胞接着分子の機能の解明など、多くの重要な示唆が得られていることから、評価できる。

細胞接着分子と結合する足場蛋白質を介するシナプス強化、除去の分子機構に関する研究

S-SCAM・BEGAIN・MAGUIN はいずれも世界に先駆けて独自に同定した分子であり、本研究計画で進行している研究のいずれも、蓄積して来た知見と材料に基づいている。S-SCAM に関する成果は、カドヘリンと NMDA 受容体が結びつくことを分子レベルで示した点に価値があり、BEGAIN に関する成果は、シナプスと細胞核を直接結ぶ可能性のある分子を示した点に価値があり、評価できる。

細胞骨格と結合する足場タンパク質を介したシナプス強化、除去機構に関する研究

Nectin 系と Cadherin 系の 2 系統の細胞接着分子機構がシナプス形態形成に関与していることを証明した成果は、世界に先駆けて達成されたものである。細胞接着分子がヒトの知能の発達に必須であることも裏付けられ、記憶・学習研究に 1 つの方向性を示し得たものと考えられ、評価できる。

シナプス膜機能タンパク質の組み込み機構に関する研究

シナプスへのレセプターの組み込み制御機構を明らかにしようとするこの目標が達成できれば、サイレントシナプスの活性化やシナプス強化、除去機構の一端が明らかとなり、記憶・学習の分子機構の解明に大きく貢献することが出来、科学的価値は極めて高いと考えられる。

(3) 第 期にあたっての考え方

総評に示す通り、個々の研究は非常に良い研究が行われている。第 期においても掲げられた具体的目標に向け概ね良い成果を挙げることが期待できる。しかしながら、そのようなレベルにとどまらず、この目標達成型脳科学推進制度としての利点を十分に生かし、各リエゾンの連携を強化し、力を結集する具体的な重要課題と目標を明確にし、世界に発信できる独自の成果を上げられるよう、十分に練り上げる必要がある。

(4) 評価結果

総合	今後の進め方	1.進捗状況		2.目標設定		3.研究成果			4.研究体制	
		(1)達成度	(2)進捗状況	(1)設定	(2)最終	(1)科学価値	(2)科学的波及効果	(3)情報発信	(1)指導性	(2)連携・整合性
a	b	a	a	a	b	a	a	a	b	b

選択的シナプス強化 除去の遺伝子制御に関する研究

シナプスの強化 除去を遺伝子操作により制御

シナプス変化に関わる
遺伝子の解明

三菱生命研

小脳、海馬でのシナプス変化に関
わる遺伝子探索

シナプス変化に関わる
シグナル系の解明

金沢大

小脳でのシナプス変化に関わる
シグナル系の解析

神戸大

海馬でのシナプス変化に関わる
シグナル系の解析

構造変化に関わる分
子実体の解明

東京医科歯科大

細胞接着分子と結合する足場タンパ
クを介したシナプス強化、除去の構
造変化解析

三重大

細胞骨格と結合する足場タンパクを
介したシナプス強化、除去の構造変
化解明

北里大学

シナプス強化、除去におけるシナプ
ス膜における構造変化解析