



2012年1月12日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
筑波大学医学医療系

記憶が作られ失われるメカニズムの一端が明らかに —神経細胞が作る脂質が記憶制御の鍵に—

慶應義塾大学医学部の柚崎通介教授・松田信爾講師・掛川 渉講師と、筑波大学大学院人間総合科学研究科の金保安則教授・鶴木隆光大学院生らは記憶が作られ失われるメカニズムの一端を明らかにしました。

神経細胞はつなぎ目であるシナプス（注1）を介して互いに結合して神経回路を形成しています。神経活動に伴って神経細胞が興奮するとグルタミン酸が放出され、そのグルタミン酸が他の神経細胞に存在するグルタミン酸受容体（注2）に結合することによって次々と神経細胞の興奮がシナプスを越えて伝達されます。近年の研究では、学習に伴ってグルタミン酸受容体の数が神経細胞において増減することが脳における記憶の形成と消去過程の基礎過程であり、そのためにシナプス伝達効率が変化すると考えられていますが、グルタミン酸受容体の数が増減する分子メカニズムについてはよく分かっていませんでした。

本研究グループは、マウスの神経細胞を用いて調べたところ、グルタミン酸受容体が存在する神経細胞のつなぎ目であるシナプス後部において、神経活動によってホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸（PIP₂）（注3）という脂質が合成されることが分かりました。PIP₂を合成する酵素の活性が神経活動で制御されることが、記憶を制御する鍵の一つであることを初めて明らかにしました。

今回明らかになったPIP₂による記憶形成制御メカニズムは、人にもあてはめられると予想されます。今回の発見は、人の脳がどのようにして物事を記憶するのか、あるいは忘れるのかを理解する上で有用な知見を与えるとともに、将来、効率的な記憶・学習法の創製あるいはアルツハイマー病など記憶障害を伴う疾患への治療法および改善薬の開発につながる可能性が期待されます。

本研究成果は、科学研究費補助金と科学技術振興機構（JST） 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究（CREST）「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究領域における研究課題「成熟脳におけるシナプス形成機構の解明と制御」によって得られ、2012年1月12日（木）（米国東部時間）に米国科学雑誌「Neuron」のオンライン速報版で公開されました。

1. 研究の背景と経緯

記憶・学習は、神経伝達効率という分子レベルの変化に変換されてシナプ스에貯えられると考えられています。生体から取り出した脳切片や培養神経細胞においても、神経活動を一定期間活発にすることによって、神経伝達効率が長期的に増加（長期増強：LTP）あるいは低下（長期抑圧：LTD（注4））します。そこでこれらのモデルを用いて記憶・学習の分子機構の解明を目指した研究が世界中で活発に行われています。例外はありますが、LTPとLTDはそれぞれ記憶形成と消去過程に相当すると考えられます。

現在ではLTDはシナプスにおいて情報伝達を司るAMPA型グルタミン酸受容体（AMPA受容体）（注5）が、クラスリン依存性エンドサイトーシス（注6）と呼ばれる現象によって、神経細胞内に取り込まれることによって引き起こされると考えられています。AMPA受容体の細胞内への取り込み、すなわちエンドサイトーシスにはNMDA型のグルタミン酸受容体（NMDA受容体）（注7）の活性化が必要であることも明らかにされています（図1）。しかし、神経活動が活発になったあとに、どのようにクラスリン依存性エンドサイトーシスが引き起こされるのかについては全く明らかにされていませんでした。

図1 神経細胞はシナプスによって結合し、神経回路を形成



シナプス前部の神経細胞から放出されるグルタミン酸などの神経伝達物質は、シナプス後部に存在する受容体に結合することによって情報を伝達します。シナプスこそが私たちの脳における「記憶」の場と考えられています。シナプスに存在するAMPA受容体の数がクラスリン依存性エンドサイトーシスによって減少すると長期抑圧（LTD）が引き起こされ、シナプスにおける伝達効率が長期的に渡って低下します。

2. 研究の内容

本研究グループは、記憶形成において重要な役割を果たす脳の部位の一つである海馬に着目して研究を進めました。マウスの海馬から神経細胞を取り出し、神経活動を一定期間活発にさせると、グルタミン酸受容体の数が低下し、それに伴ってシナプス伝達が長期的に低下する長期抑圧（LTD）現象を引き起こすことができます。このモデルを用いて、グルタミン酸受容体が存在するシナプス後部を調べました。

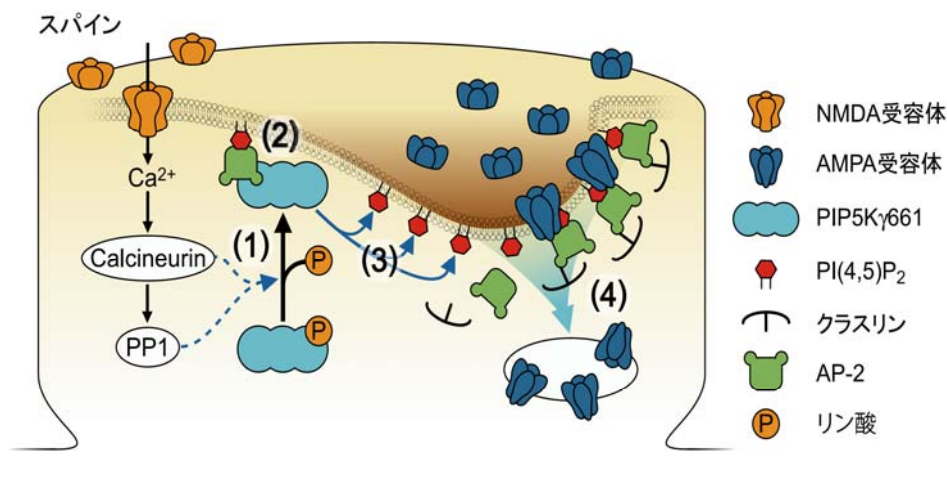
クラスリン依存性エンドサイトーシスはアダプタータンパク質AP-2（注8）にクラスリンが結合することが必須で、AP-2が集積するためには、一般に細胞膜においてホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸（PIP2）という脂質が存在する必要があります。そこで本研究グループはPIP2を合成する酵素である、ホスファチジルイノシトール4-リン酸5-キナーゼ（P

PIP5K) がLTD誘導時に活性化するのではないかという仮説を立てました。

PIP5Kには構造が少し異なる3種類の蛋白質(これらをサブタイプと呼ぶ)があり、そのうちのPIP5K γ 661(ピップファイブケイ ガンマー661)というサブタイプが様々な脳部位の神経細胞に発現し、シナプス後部では通常リン酸化されていることが分かりました。マウスの培養海馬神経細胞に、LTD誘導刺激を与えたところ、PIP5K γ 661は急速に脱リン酸化されました。脱リン酸化されたPIP5K γ 661はAP-2と結合し易くなり、AP-2と結合することによってPIP5K γ 661が持つ酵素活性が非常に高くなりました。その結果シナプスでPIP2が合成され、逆にPIP2によってAP-2がより集積しLTDを引き起こす引き金となると考えられます。実際にPIP5K γ 661の脱リン酸化やPIP5K γ 661とAP-2との結合を阻害すると、AMPA受容体がエンドサイトーシスされず、LTDも誘導されなくなることが明らかになりました。(図2)

以上の結果から、神経活動によるPIP5K γ 661の活性制御こそがLTD誘導の引き金として必須の働きを持っていることが証明されました。

図2 今回明らかになった長期抑圧誘導の分子機構



NMDA受容体を介したカルシウムイオン流入により活性化されたカルシニューリンおよびPP1がPIP5K γ 661を脱リン酸化し(1)、脱リン酸化型PIP5K γ 661はAP-2と結合します(2)。その結合によりPIP5K γ 661は活性化され局所的なPI(4,5)P₂産生します(3)。PI(4,5)P₂はAP2などのエンドサイトーシス分子を集積させ、クラスリン依存性エンドサイトーシスによるAMPA受容体の取り込みが行われる(4)。その結果、AMPA受容体の数が減少しシナプス伝達効率が低下するため長期抑圧がもたらされます。

3. 今後の展開

今回発見したPIP5K γ 661の機能は、人にもあてはめられると考えられ、人の記憶・学習過程の理解に有用な知見を提供しうると考えられます。また、記憶・学習のキーとなる酵素が明らかになったため、この酵素の活性を人為的に制御する方法が発見されれば、記憶や学習の制御に繋がっていく可能性も考えられます。将来的には、アルツハイマー病に代表されるような、記憶・学習能力が低下する疾患の治療や、逆に不要な記憶・精神的トラウマの除去といった臨床面への応用が期待されます。

<論文名>

“NMDA Receptor-mediated PIP5K Activation to Produce PI(4,5)P₂ is Essential for AMPA Receptor Endocytosis during LTD”

(NMDA受容体を介したPIP5Kの活性化は、PI(4,5)P₂の産生を引き起こし、長期抑圧におけるAMPA受容体のエンドサイトーシスに必須の役割を果たす。)

【本研究成果の発表者】

慶應義塾大学医学部 生理学教室 柚崎通介 (ユサキ ミチカ) 教授

筑波大学 大学院人間総合科学研究科 (医学医療系) 生理化学教室 金保安則 (カネ ヤスリ) 教授

<用語解説>

(注1) シナプス

神経細胞と神経細胞のつなぎ目。シナプスの前側にある神経細胞からグルタミン酸などの神経伝達物質が放出され、後ろ側の神経細胞がこれを受け取ることによって情報が伝達される。

(注2) グルタミン酸受容体

グルタミン酸は、脳における最も主要な興奮性神経伝達物質のひとつであり、グルタミン酸を受け取るために神経細胞が備えるタンパク質がグルタミン酸受容体である。

(注3) ホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸 (PIP₂)

細胞膜の微量構成リン脂質の一種であり、このPIP₂が後述のクラスリン依存性エンドサイトーシスを引き起こすのに必須の役割を果たしている。PIP₂はAP-2というタンパク質をエンドサイトーシス部位へと集積させることが知られており、このことにより、エンドサイトーシスが開始される。

(注4) 長期抑圧 (LTD)

神経細胞間の情報伝達の効率が長期に渡って低下する現象。長期増強 (LTP) と同様に、シナプス可塑性の一形態であり、記憶や学習の細胞レベルの基盤であると考えられている。

(注5) AMPA型グルタミン酸受容体 (AMPA受容体)

グルタミン酸受容体の一種がAMPA受容体である。グルタミン酸による情報伝達はおもにAMPA受容体によって担われている。

(注6) クラスリン依存性エンドサイトーシス

AMPA受容体など積み荷となるタンパク質は整然と秩序だった回収機構を経て細胞内に取り込まれる。この様式の一つにクラスリン依存性エンドサイトーシスがあり、クラスリンを骨組みとしたサッカーボールのようなかご構造を形成し、細胞表面のタンパク質等を細胞内へと取り込む。

(注7) NMDA型グルタミン酸受容体 (NMDA受容体)

グルタミン酸受容体の一種で通常の情報伝達にはほとんど関与しないが、神経活動が亢進したときにのみ活性化し細胞内にカルシウムを流入させ、シナプス可塑性を司っていると考えられている。

(注8) アダプタータンパク質AP-2

受容体などが細胞膜から細胞内へ取り込まれる際に様々な装置が必要であるが、その装置の一つで、4つの蛋白質からなる複合体蛋白質。