

研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名：可塑性シグナルの操作による長期記憶の制御

2. 研究代表者：尾藤 晴彦（東京大学 大学院医学系研究科 准教授）

3. 研究内容及び成果

本研究は、シナプス機能がアクチンシグナル伝達系ならびにCaMK (Ca²⁺/CalModulin-dependent protein Kinase)伝達系によっていかに制御されているかの解析を個体レベルで行うことで、長期記憶の分子機構を解明し、その生物学的意義を明らかにすることを目指した。さらに、分子機構の解明によって得られた知見を活用し、最終的に、可塑性シグナルを修飾するベクターの作製および薬剤同定・開発を行い、個体レベルにおける長期記憶の改善(ないし低下の防止)に直結する研究開発に貢献することを目指した。

その結果、これまでに同定した4つのCREB (Cyclic AMP Response Element Binding protein)転写活性を修飾する脳特異的キナーゼおよび類似キナーゼのうち、新たに同定した3つのキナーゼはCa依存的なCREBの転写活性化という仮説とは逆にCREB抑制に働く新たなタイプのキナーゼであることを見出し、CREBコアクチベーターリン酸化による新しい制御機構を明らかにした。

また、CaMK経路とアクチン経路の接点を探る過程で、樹状突起形成を特異的に正に制御するメカニズムを明らかにした。また、分子種特異的な低分子量Gタンパク質によるアクチンリモデリングの機構を発見した。

さらに、神経系で遺伝子機能を操作するためのウイルスベクター等遺伝子導入系の開発に取り組み、*in vitro*レベルで実際に特定神経細胞のシナプスにおける伝達効率等の改変をデザイン通りに引き起こすことに成功する等、優れた成果を上げた。

これらの研究成果は、長期記憶に関わるとされるシグナル解析と遺伝子導入技術開発に大きく貢献しており、今後のさらなる成果が期待される。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

国内外の主要な雑誌に多くの論文を発表しており、準備中の論文も含め外部発表は質量ともに十分であったと言える。神経活動に伴うアクチン骨格の再編成の可視化やこの再編成にRhoシグナルの脂質ラフト局在が必須であること等、新たな知見をもたらした。さらに、神経細胞選択的な遺伝子導入技術を開発し、シグナル解析と技術開発に大きく貢献した。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

多くの研究者がしのぎを削る本研究分野において、研究代表者は独創性の高い研究を展開し、

国際的に見ても高く評価されている。

脳の海馬における神経ネットワークを介した長期記憶の分子生物学的および細胞生物学的研究として学術的インパクトは大きい。また、神経細胞への遺伝子導入法の開発は技術的な点で評価出来る。

ノックアウトマウスの表現型の解析等、今後の発展が非常に期待される。

4-3. その他の特記事項(受賞歴等)

平成16年度 日本生化学会奨励賞