

遺伝子制御による選択的シナプス強化・除去機構の解明

(研究期間:第Ⅰ期 平成12年度～平成14年度、第Ⅱ期 平成15年度～平成16年度)

研究代表者:狩野 方伸 (金沢大学)

研究課題の概要

本研究では、長期記憶の形成・消去に関わる「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及び除去の機構を明らかにするために、「成熟海馬での長期増強、抑圧現象」及び「発達期小脳における登上線維シナプスの除去現象」を取り上げその機構解明を目指すものである。

第期では、そのような現象に伴い発現変化を起こす遺伝子群の同定・解析を行い、一部遺伝子改変マウスを作成した。また、選択的シナプス強化・除去に関わる代謝型受容体の役割や、足場タンパク質、細胞接着タンパク質、細胞骨格タンパク質、細胞内小胞輸送系などに関する探索研究を行い、実験的方法論を確立するとともに選択的シナプス改変の分子機序に関する作業仮説を提案した。

第期ではこの作業仮説の検証のため、次のより具体的目標を設定した。

- ①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。
- ②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。
- ③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。
- ④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。

(1) 総評 (優れた業績が挙げられている)

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。本研究では、関連する遺伝子を多数単離・同定し、さらに、遺伝子改変マウスも多数作成した。シナプスの可塑的変化のメカニズムを分析し、独創的な作業仮説を立ててこれを実証した。選択的シナプス強化・除去機構の遺伝子的基盤解明がなされた優れた研究である。

<総合評価: A>

(2) 個別評価

①目標達成度

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については、シナプス強化に関連する遺伝子として海馬長期増強 (LTP) に伴って発現変化を起こす遺伝子を多数単離し同定した。その中からシナプス可塑性や海馬依存的な記憶に重要な働きを担っている遺伝子を確認実証した。シナプス除去に関する遺伝子についても複数の遺伝子を同定した。

シナプス活動に依存して形成される「シナプスタグ」の分子実体と新規発現遺伝子産物のシナプス選択的な集積機構については、遺伝子産物の選択的配置機構として、LTP に依存して発現する遺伝子として単離した *Ves1-1S* のタンパク質の蓄積が、記憶固定や記憶消去に重要な役割を果たしていること、シナプス活動依存的に発現される遺伝子産物を選択的に蓄積する「シナプスタグ」が、樹状突起

スパインへのタンパク質の取込み機構であることを明らかにした。

当初の目標想定外の成果については、シナプスの選択的強化・除去が、異なる機構に基づくいくつかのフェーズからなっていること、シナプス機能が様々な細胞内シグナル系によって多様に調節されていること、そのシグナル系に異常を生じさせると学習機構に重大な失調が生じることなども明らかにした。

以上から、目標は十分達成されていると評価できる。

②研究成果

シナプスの永続的变化に関与する遺伝子群を同定し、それらがどのようにして特定のシナプス構造・機能に変化を惹起するかについて分子レベル、個体レベルで成果を挙げた。遺伝子制御による選択的シナプス強化・除去機構の理解が大きく前進したものと見え、科学的価値は非常に高いと言える。

また、選択的シナプス強化・除去の過程がステップごとに解析され、それらに関わる一部のタンパク質の役割や機能を明らかにした。それらは海馬や小脳以外の脳の各領域で発現しており、同じような機構が脳・脊髄などでも働いている可能性を示唆した。また、数多くの遺伝子改変マウスが作成・解析された。その中には脳の発達障害や記憶障害、情動異常、精神疾患様の行動異常などを示す可能性の高いものが多く含まれており、今後様々な疾患の病因解明や治療薬の開発への貢献も期待できる。

情報発信については、質・量ともに優れており申し分ない。

以上のことより、本研究は十分な成果が得られていると評価できる。

③研究計画・実施体制

研究目的、課題項目も絞られており、第一線の研究者に人数も絞った適切な実施体制であった。研究グループとして作業仮説を作り、これを実証した研究計画も良好である。得られた個々のエビデンスは優れたものであり、世界にも認められるものである。欲を言えば各リエゾン協同してアピールをすれば、更に成果の認知度が増したものと思われる。

以上のことより、研究計画・実施体制は適切であったと評価できる。

④中間評価の反映

指摘のあったリエゾン間連携の問題はこれに対応し、リエゾン会議や研究会、訪問セミナーの開催実施により緊密な情報交換や共同研究の具現化の結果、多くの共著論文投稿を果たした。中間評価の反映については、十分反映されていると評価できる。

(3) 評価結果

総合評価	目標達成度	研究成果	研究計画・実施体制	中間評価の反映
A	a	a	a	a