

情動の分子基盤とその高次脳機能と精神神経疾患における役割の解明

Molecular basis for emotion and its role in higher brain functions and psychiatric and neurological disorders

真鍋 俊也 (Toshiya MANABE)

東京大学・医科学研究所・教授



研究の概要

本研究計画では、恐怖などの情動の発現機構と情動異常が起こる原因を明らかにするために、各種の遺伝子改変マウスを作製し、その機能解析を進める。具体的には、電気生理学的なシナプス機能解析、生化学的解析、個体レベルでの神経行動学的解析を駆使して、情動が発現する分子・細胞機構や恐怖などの情動が記憶される機構、さらには、それらと情動異常を呈する精神神経疾患との関連性などの解明を目指す。

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学一般 分子・細胞神経科学

キーワード：脳・神経、脳神経疾患、行動学、遺伝子、生理学

1. 研究開始当初の背景

恐怖のような情動は、危険な場所を避けるなど動物が生存していくためにきわめて重要な役割を果たす。現代社会では、人的に引き起こされる恐怖も数多く存在し、心的外傷後ストレス症候群 (PTSD) のような恐怖記憶の異常が社会的な問題となっているが、その根本原因は不明である。一方、精神神経疾患でも情動異常を示すことが多いが、これらの疾患の関連遺伝子は多く報告されているものの、その本質については依然不明な点が多い。また、陳述記憶の形成に情動が大きく影響することは日常よく経験することであるが、どのようにして情動と記憶形成が相互作用するかについてもほとんどわかっていない。

2. 研究の目的

各種の遺伝子改変マウスを作製し、その機能解析を通じて、「情動が発現する分子・細胞メカニズム」「恐怖などの情動が記憶されるメカニズム」「情動異常を引き起こす分子・細胞メカニズム」「情動異常の分子・細胞メカニズムと精神神経疾患との関連性」「情動が陳述記憶の形成に与える影響の分子・細胞メカニズム」「ストレスと情動異常発現との関連性」などの解明を目指す。

3. 研究の方法

- (1) 扁桃体スライス標本を用いた電気生理学的解析
- (2) 扁桃体を用いた生化学的解析
- (3) 遺伝子改変マウスの作製と機能解析
- (4) ブレインバンクを利用した精神神経疾患との関連性の解析
- (5) マウス個体を用いたストレスと情動およびシナプス特性の関連性の解析

4. これまでの成果

- (1) 扁桃体外側核におけるシナプス伝達の基本特性の解析：視床から扁桃体外側核に入力する興奮性シナプス応答の基本特性を解明するために、これまでに詳しく検討されている海馬 CA1 領域での興奮性シナプス応答と比較しながら、扁桃体外側核での NMDA 受容体シナプス応答とシナプス可塑性を電気生理学的に検討した。扁桃体と海馬のいずれにおいても、NMDA シナプス応答に NR2B サブユニット依存性成分が存在し、その割合は扁桃体のほうが多いことがわかった。
- (2) 扁桃体外側核におけるシナプス伝達の神経調節物質による修飾：情動の発現に関与することが知られているアセチルコリンのシナプス伝達修飾機構を解析した。アセチルコリンは、シナプス前終末に存在するムスカリン性受容体を活性化することにより、神経伝達物質の放出を抑制していることが明らかとなった。M₂ 受容体および M₄ 受容体がそれに関与してい

[4. これまでの成果 (続き)]

- ることもわかった。
- (3) 扁桃体外側核におけるシナプス可塑性と恐怖学習における NMDA 受容体の役割：本プロジェクトでは、NR2B サブユニットのチロシンリン酸化の恐怖記憶における役割に焦点を当てて実験を進めた。NR2B で最も強くリン酸化される Tyr-1472 をフェニルアラニンに置換したノックインマウスの機能解析を行ったところ、扁桃体外側核での長期増強が、野生型マウスに比べて、変異型マウスで大きく減弱していた。それに合致して、変異型マウスでは音恐怖条件付けに大きな障害が観察された。これらの障害の原因としては、NR2B サブユニットのシナプス部位での局在の異常と CaMKII などの機能分子の結合の異常が関与していることがわかり、これまでまったく知られていなかった NMDA 受容体の新たな機能を明らかにすることができた。
- (4) うつ様行動における NMDA 受容体リン酸化の役割：NR2A サブユニットの Tyr-1325 のリン酸化が NMDA 受容体応答にどのような影響を及ぼすかを検討した。HEK293 細胞に NR1 サブユニットと野生型あるいはこのチロシンをフェニルアラニンに置換した変異型の NR2A サブユニットを人工的に発現させ、NMDA 局所投与による電流応答が記録電極から細胞内に投与された活性化型 Srcによりどのように変化するかを検討したところ、野生型 NR2A を発現する細胞では徐々に電流応答が増大したが、変異型 NR2A を発現する細胞では電流応答はまったく変化せず、NR2A サブユニットのチロシンリン酸化が NMDA 受容体チャネルをポジティブに制御していることを確定した。この変異サブユニットを発現するノックインマウスでは、tail suspension test および強制水泳テストにおいて、抗うつ様の表現型を示した。したがって、NR2A サブユニットの Tyr-1325 のリン酸化はチャネル活性を調節するとともに、個体レベルでうつ様行動を制御することがわかった。

5. 今後の計画

- (1) 情動が海馬依存性の記憶形成に与える影響
- (2) 解明した分子機構と精神神経疾患との関連
- (3) 幼若期のストレスが成熟期の情動に与える影響

などについて研究を進める予定である。また、これまでに開発した遺伝子改変マウスの機能解析で、新たな知見もかなり得られ

ているので、それをさらに発展させていくことも予定している。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)
(研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、連携研究者は一重下線)

- (1) Miwa, H., Fukaya, M., Watabe, A. M., Watanabe, M. and **Manabe, T.** Functional contributions of synaptically localized NR2B subunits of the NMDA receptor to synaptic transmission and LTP induction in the adult mouse CNS. *J. Physiol. (Lond.)* 586:2539-2550, 2008.
- (2) Shimizu H., Fukaya, M., Yamasaki, M., Watanabe, M., **Manabe, T.** and Kamiya, H. Use-dependent amplification of presynaptic Ca²⁺ signaling by axonal ryanodine receptors at the hippocampal mossy fiber synapse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105:11998-12003, 2008.
- (3) Nakamura, M., Sekino, Y. and **Manabe, T.** GABAergic interneurons facilitate mossy fiber excitability in the developing hippocampus. *J. Neurosci.* 27:1365-1373, 2007.
- (4) Bongsebandhu-phubhakdi, S. and **Manabe, T.** The neuropeptide nociceptin is a synaptically released endogenous inhibitor of hippocampal long-term potentiation. *J. Neurosci.* 27:4850-4858, 2007.
- (5) Nakazawa, T., Komai, S., Watabe, A. M., Kiyama, Y., Fukaya, M., Arima-Yoshida, F., Horai, R., Sudo, K., Ebine, K., Delawary, M., Goto, J., Umemori, H., Tezuka, T., Iwakura, Y., Watanabe, M., Yamamoto, T. and **Manabe, T.** NR2B tyrosine phosphorylation modulates fear learning as well as amygdaloid synaptic plasticity. *EMBO J.* 25:2867-2877, 2006.
- (6) Honda, T., Sakisaka, T., Yamada, T., Kumazawa, N., Hoshino, T., Kajita, M., Kayahara, T., Ishizaki, H., Tanaka-Okamoto, M., Mizoguchi, A., **Manabe, T.**, Miyoshi, J. and Takai, Y. Involvement of nectins in the formation of puncta adherentia junctions and the mossy fiber trajectory in the mouse hippocampus. *Mol. Cell. Neurosci.* 31:315-325, 2006.

ホームページ等

http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/NeuronalNetwork/Neuronal_Network/Index_japanese.htm