

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



研究課題名 内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達の 脳機能・脳病態における役割の解明

東京大学・大学院医学系研究科・教授 かのう 狩野 まさのぶ 方伸

研究分野：総合領域・神経科学・神経科学一般

キーワード：分子・細胞神経科学、シナプス可塑性

【研究の背景・目的】

脳内に存在するマリファナ類似物質（内因性カンナビノイド：eCB）はシナプスにおいて逆行性伝達物質として働く。即ち、活動依存的にニューロンから放出され、シナプス前終末のカンナビノイドCB₁受容体に作用してシナプス伝達を抑える。申請者らの研究を中心として、シナプス後部からのeCBの合成・放出は、(1)脱分極による細胞内Ca²⁺濃度上昇、(2)G_{q/11}結合型受容体の活性化、(3)細胞内Ca²⁺濃度上昇とG_{q/11}結合型受容体活性化の相乗作用、の3つによって起こることがこれまでに明らかとなった。一方で、eCB系は、記憶・学習、不安・うつ、薬物依存、食欲調節、鎮痛、脳障害時の細胞保護など、様々な脳機能に関与することが明らかにされてきた。このような研究の進展を踏まえ、本研究では、分子・シナプスレベル、神経回路レベル、システムレベルを貫く研究によって、eCB系の脳機能に果たす役割の包括的理解を目指す。

【研究の方法】

第一に、海馬培養神経細胞などの単純な*in vitro*標本を用いた電気生理学的解析により、eCB系を駆動しうる新たなシグナルを探索し、eCB系を調節する機構の解明を目指す。これにより、脳の様々な部位においてeCB系が果たす複雑な機能の理解の分子的基盤が得られるものと期待する。第二に、脳の各部位におけるeCB系の「個性」を明らかにする。スライス標本を対象とした電気生理学的解析により、興奮性及び抑制性シナプスのeCBによる修飾作用を定量的に解明し、種々の遺伝子改変マウスでのeCB系の変化を実測する。必要な場合には、免疫組織学及び金コロイド免疫電顕法によってeCB関連分子の局在を定量的に描出する。第三に、逆行性シナプス伝達が*in vivo*の動物個体脳においてどのような形で生ずるか、感覚入力などの自然刺激に対する反応をeCB系がどのように修飾するかを明らかにする。このため、麻酔下のマウスの小脳や大脳皮質の神経細胞から*in vivo*でホールセルパッチクランプ記録を行い、自発的に発生するシナプス反応や末梢の皮膚刺激によって生ずるシナプス応答が、シナプス後細胞の脱分極やグループI代謝型グルタミン酸受容体アゴニストの局所投与によって抑圧されるかを調べる。第四に、eCBによる逆行性シナプス伝達

が、脳の各部位において、正常な脳機能や脳病態において果たす役割を解明する。eCBシグナル伝達系の脳部位特異的ノックアウトマウスを用い、主として学習・記憶、不安、抗痙攣作用について研究する。

【期待される成果と意義】

eCBは、逆行性シナプス伝達物質として広く認められた最初のものであり、私どもの発見はシナプス伝達修飾において新たな概念を確立した。以来、多くの新知見が積み重ねられている。また、eCB系の様々な脳機能への関与が、新たな創薬のターゲットとして注目を集めており、一部は鎮痛薬、抗肥満薬などとして実用段階に入っている。したがって、本研究は臨床応用の点でも高い価値を持ち、その成果は神経科学の進歩に格段の貢献をすることが期待できる。私どもはシナプスレベルの研究で世界をリードしてきたが、崎村との共同研究によって、eCB系分子の遺伝子改変マウスを作製してきた。eCB系の生理的意義について、豊富な細胞特異的KOマウスのレポーターを独自に開発・所有し、シナプスレベルから動物個体レベルまで包括的に解析可能な研究組織は世界に類が無い。シナプスレベル、神経回路レベルで明解な結果を得るとともに、行動学的解析においても、従来の行動薬理学的研究で問題となっていた点を明確に解き明かすことで、研究の格段の進展が期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M: Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*, 89, 309-380, 2009.
- Hashimoto-dani Y, Ohno-Shosaku T, Tsubokawa H, Ogata H, Emoto K, Maejima T, Araishi K, Shin H-S, Kano M: Phospholipase C β serves as a coincidence detector through its Ca²⁺ dependency for triggering retrograde endocannabinoid signal. *Neuron*, 45, 257-268, 2005.

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

161,800千円

ホームページ等

<http://plaza.umin.ac.jp/~neurophy/Kano%201ab/Top.html>