

内因性カンナビノイドを介する逆行性シナプス伝達のメカニズムとその生理的意義の解明

狩野 方伸 (金沢大学・医学系研究科・教授)

【概要】

マリファナの吸引によって多様な精神神経作用が生ずることは古くから知られている。これらの作用は、脳の神経細胞に存在する「カンナビノイド CB1 受容体」という、マリファナの活性成分が結合する蛋白質を介する。CB1 は脳の様々な部位の神経細胞中のシナプス前線維に局在し、神経伝達物質放出の減少を引き起こす。しかし、本来 CB1 に結合する内因性の物質(内因性カンナビノイド)がどのような刺激によって生成され、どのような生理機能を果たすかについては依然として不明な点が多い。これまでの研究で、私たちは、内因性カンナビノイドがシナプスの後部から前部に向けて逆行性にシグナルを伝達することを明らかにした。本研究では、内因性カンナビノイドのシナプス伝達調節を電気生理学、分子生物学、発生工学などの手法を用いて詳細に調べる。特に「内因性カンナビノイドの生理的条件下における生合成、放出、分解の分子機構の解明」と、「内因性カンナビノイド系のシナプス可塑性と脳高次機能における役割の解明」を二つの目標とし、それぞれに数個の研究項目を設定して、内因性カンナビノイド系の逆行性伝達物質としての作用機構と生理的役割の解明をめざす。

【期待される成果】

CB1 受容体を欠損したマウスの研究などから、内因性カンナビノイドが有害な記憶の消去、運動の制御、痛みや不安、空腹感、吐き気などの調節にかかわっていることが明らかにされた。本研究により、シナプスレベルでこれら内因性カンナビノイドの神経機能調節のしくみが明らかになることが期待される。また、マリファナや合成カンナビノイドは、不安、痛み、吐き気、肥満等の治療薬として期待されており、本研究の成果はこれらの医薬品の開発に役立つものと期待される。

【関連の深い論文・著書】

Ohno-Shosaku, T., Maejima, T. and Kano, M.: Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron* 29: 729-738, (2001).

Maejima, T., Hashimoto, K., Yoshida, T., Aiba, A. and Kano, M.: Presynaptic inhibition caused by retrograde signal from metabotropic glutamate to cannabinoid receptors. *Neuron* 31: 463-475, (2001).

【研究期間】 平成 17 年 ~ 21 年度

【研究経費】 81,200,000 円

【ホームページ】 <http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med05/>