

新規AMPA受容体制御因子群によるシナプス機能制御の解明

ふかだ まさき
深田 正紀

(生理学研究所・細胞器官研究系・教授)

【研究の概要等】

神経シナプス間の情報伝達効率は使用状況によって柔軟に変化し、記憶や学習の分子基盤を成すと考えられている。また、シナプス伝達の制御機構の破綻は認知症やてんかん等の精神・神経疾患の重要な一因となる。AMPA型グルタミン酸受容体 (AMPA受容体) は脳内の興奮性神経伝達の大部分を司るので、この受容体の機能がどのように制御されているのかを明らかにすることは、現在の脳科学における極めて重要な命題である。本研究ではAMPA受容体機能を制御する分子として私共が独自に同定した1) パルミトイル化脂質修飾酵素P-PAT、および2) てんかん関連リガンドLGI1に着目して、シナプス伝達の制御と破綻のメカニズムを明らかにする。さらに得られた成果および手法を応用、発展させて、3) アルツハイマー病関連分子群とAMPA受容体機能との接点を解明し、認知症におけるシナプス機能変化の分子機構を明らかにする。

【当該研究から期待される成果】

認知症やてんかん発症には神経細胞のシナプス伝達の異常（てんかんの場合は異常発火）が重要な役割を果たしている。AMPA受容体の制御機構が明らかになれば、様々な精神・神経疾患の病態の理解のみでなく、シナプス伝達を修飾する薬剤の開発に大きく貢献できると考えられる。現在用いられている薬剤の大半が酵素やリガンド・受容体を標的としていることから、私どもが研究対象にしているパルミトイル化酵素群やリガンド分子LGI1はシナプス伝達修飾薬剤の標的になることが十分に期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Fukata Y., Adesnik H., Iwanaga T., Brecht D. S., Nicoll R. A., and Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulates synaptic transmission. *Science* 313, 1792-1795, 2006
2. Fukata, Y., Iwanaga, T., and Fukata, M. Systematic screening for palmitoyl transferase activity of the DHHC protein family in mammalian cells. *Methods* 40, 177-182, 2006
3. Fukata, M., Fukata, Y., Adesnik, H., Nicoll, R.A., and Brecht, D.S. Identification of PSD-95 palmitoylating enzymes. *Neuron* 44, 987-996, 2004

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

78,100,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.nips.ac.jp/fukata/>