

ストレスに伴うシナプス形成障害の分子メカニズム

医歯薬総合研究所 神経科学研究部門

祖父江 憲治、真柳 平

医学部 神経精神科学講座

福本 健太郎

ストレスによって引き起こされる脳神経機能の障害は、近年大きな問題となっているうつ病・不安障害・PTSDなどの感情障害を始めとする精神疾患発症や、発達障害の要因となっていると考えられ、精力的な研究が行われている。これまでにストレス曝露に伴い、中枢神経系において神経細胞間の情報伝達を担っているシナプスの形成障害が起こることは知られていた。しかし、その分子メカニズムについては十分に解明されていない。我々の研究グループは、ストレスにตอบสนองして増加するストレスメディエーター（グルココルチコイド）によって引き起こされるシナプス形成障害について解析し、その分子メカニズムを解明した。

1) 神経細胞において、細胞骨格制御タンパク質であるカルデスモン(1981年に祖父江グループが発見)はシナプス後部(樹状突起上の突出構造(スパイン))に繊維状アクチンと結合して局在することを見出した。これまでの研究で、スパイン内の繊維状アクチンはシナプス後部の形態およびダイナミクス(可塑性)を制御している重要な細胞骨格であることが知られていた。神経細胞においてカルデスモンの発現を増加させるとスパイン内の繊維状アクチンの安定化が起こり、大きなスパインが形成(スパイン成熟の促進)され、一方でカルデスモンの発現を抑制するとスパインの形成・成熟が抑制された。さらに刺激依存的にカルデスモンがシナプス後部に集積するとともにスパインの肥大化(成熟化)が認められ、一方でカルデスモンの発現を抑制すると刺激依存的なスパインの肥大化が障害された。つまり刺激依存的なシナプス応答の可塑性についてもカルデスモンが積極的に関与しているということを明らかにし、記憶や学習などの高次脳機能の分子基盤の解明にもつながる重要な発見を行った。繊維状アクチンの安定性制御を介したカルデスモンによるシナプス形成・可塑性の調節メカニズムは世界で初めての報告である。

2) 神経細胞において、グルココルチコイド曝露は濃度依存的にスパイン形成を抑制した。この原因として、グルココルチコイドによってスパイン内の繊維状アクチンの安定性が減少することを明らかにした。

3) グルココルチコイドは神経細胞におけるカルデスモンの発現を顕著に抑制することを見出し、そのカルデスモン発現減少によるスパイン内の繊維状アクチンの不安定化がスパイン形成の脆弱化を引き起こしていることを明らかにした。グルココルチコイド依存的なカルデスモンの発現抑制は転写レベルで起こり、SRFという転写因子の活性が減少していることが原因であることを突き止めた。

2), 3)についても、初めての報告である。

今回の我々の報告は、グルココルチコイドを介したストレスによる脳機能障害の分子基盤として重要な知見であり、うつ病・不安障害・PTSDなど感情障害を始めとするストレスを引き金にした精神疾患の発症メカニズムの解明と治療法の開発に今後つながっていくことが期待される。

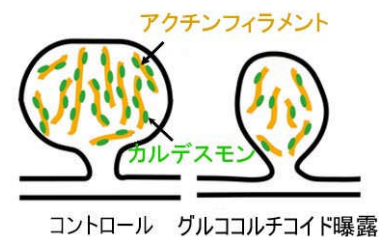


図 グルココルチコイド曝露によるカルデスモン発現減少とスパイン形成障害